



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 100 51 318.2

**Anmeldetag:** 17. Oktober 2000

**Anmelder/Inhaber:** Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim/DE

**Bezeichnung:** Neue, langwirksame Betamimetika, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel


**IPC:** C 07 D 265/36

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 23. Februar 2001  
**Deutsches Patent- und Markenamt**

**Der Präsident**

Im Auftrag

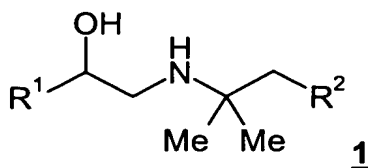


Hieblinger

**Neu , langwirksam Betamimetika, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel**

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Betamimetika der allgemeinen Formel 1

5



worin die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben können, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

10

Hintergrund der Erfindung

Betamimetika (β-adrenerge Substanzen) sind aus dem Stand der Technik bekannt. Sie können in einer Vielzahl von therapeutischen Anwendungsgebieten sinnvoll eingesetzt werden.

15

Zur medikamentösen Therapie von Erkrankungen ist es häufig wünschenswert, Arzneimittel mit einer längeren Wirkungsdauer bereitzustellen. Hierdurch kann in der Regel gewährleistet werden, daß die zur Erzielung des therapeutischen Effekts erforderliche Konzentration des Wirkstoffs im Organismus über einen längeren Zeitraum gegeben ist, ohne eine allzu häufige, wiederholte Gabe des Arzneimittels durchführen zu müssen. Die Applikation eines Wirkstoffs in längeren zeitlichen Abständen trägt im übrigen in hohem Maße zum Wohlbefinden des Patienten bei.

20

25

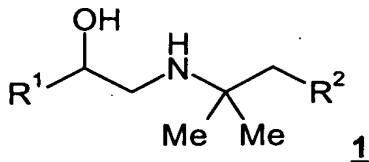
Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Betamimetika bereitzustellen, die durch eine längere Wirkdauer gekennzeichnet sind und somit zur Herstellung von Arzneimitteln mit längerer Wirksamkeit Verwendung finden können.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die vorstehend genannte Aufgabe durch Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gelöst werden.

30

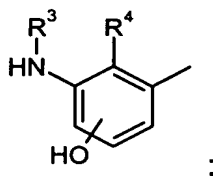
Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel 1



worin

R<sup>1</sup>

eine Gruppe



wobei

5

R<sup>3</sup>

Benzyl, das gegebenenfalls durch Methoxy substituiert sein kann;

R<sup>4</sup>

Wasserstoff

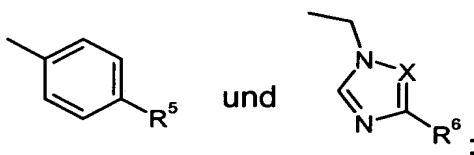
oder

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gemeinsam eine -CO-CH<sub>2</sub>-O- Brücke, wobei die Carbonylgruppe dieser Brücke an den Stickstoff gebunden ist,

10

R<sup>2</sup>

ein Rest ausgewählt aus



wobei

15

R<sup>5</sup>

Dimethylamino, Methoxy oder Butoxy;

X

ein Stickstoff oder ein Kohlenstoff,

R<sup>6</sup>

falls X Stickstoff bedeutet Methoxyphenyl oder falls X Kohlenstoff bedeutet einen anellierten Phenylring, der ebenfalls an X verknüpft ist,

20 bedeuten.

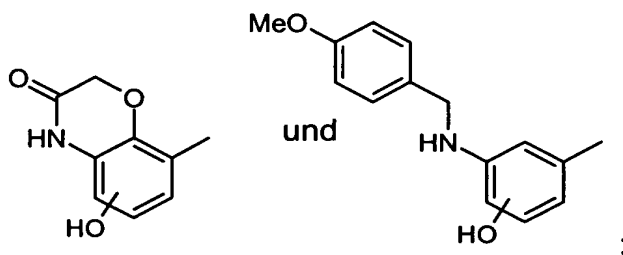
Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1,

worin

R<sup>1</sup>

ein Rest ausgewählt aus

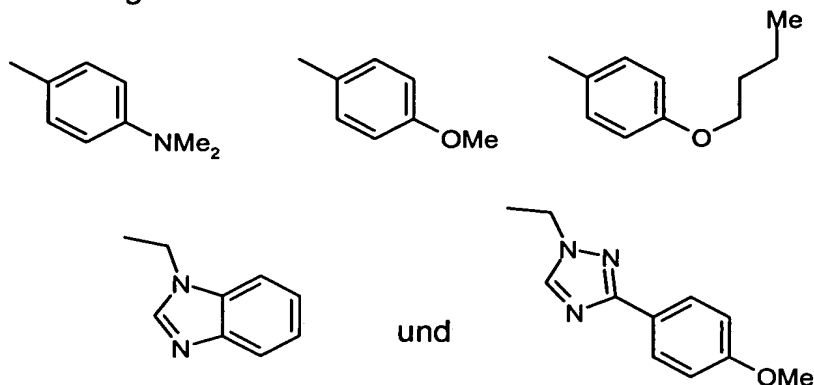
25



3

R<sup>2</sup>

ein Rest ausgewählt aus



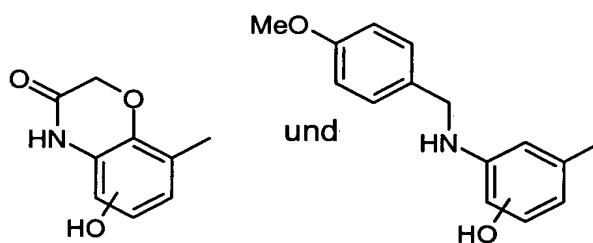
und

bedeuten.

5 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1,  
worin

R<sup>1</sup>

ein Rest ausgewählt aus

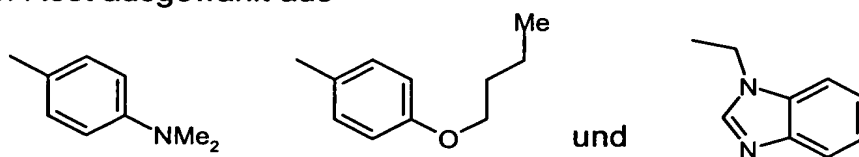


und

;

10 R<sup>2</sup>

ein Rest ausgewählt aus



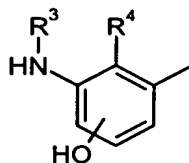
und

bedeuten.

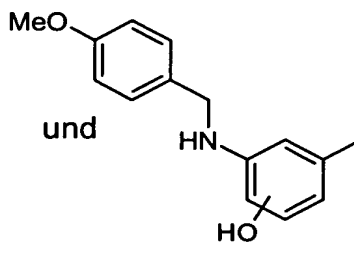
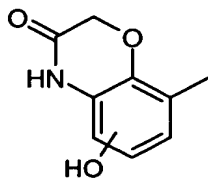
Von erfindungsgemäß herausragender Bedeutung sind die folgenden Verbindungen  
15 der Formel 1:

- 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol,
- 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,
- 20 - 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,

In den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 kann R<sup>1</sup> für die Gruppe



und bevorzugt für eine der Gruppen



5

stehen. Von den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 sind insbesondere bevorzugt, in den die Hydroxylgruppe in den vorstehend genannten Resten R<sup>1</sup> in ortho- oder meta-Position zum Aminosubstituenten steht. Besonders bevorzugt steht die Hydroxygruppe in ortho-Position zum Amino-Rest.

10

Gegenstand der Erfindung sind die jeweiligen Verbindungen der Formel 1 gegebenenfalls in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren - wie beispielsweise Säureadditionssalze mit Halogenwasserstoffsäuren - beispielsweise Chlor- oder Bromwasserstoffsäure - oder organische Säuren - wie z.B. Essig-, Oxal-, Fumar-, Diglycolsäure oder Methansulfonsäure.

15

Von den vorstehend genannten Säureadditionssalzen sind die Salze der Chlorwasserstoffsäure, der Methansulfonsäure und der Essigsäure erfindungsgemäß besonders bevorzugt.

20

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann, wie nachstehend erläutert, zum Teil in Analogie zu im Stand der Technik bereits bekannten Vorgehensweisen erfolgen (Schema 1).

25

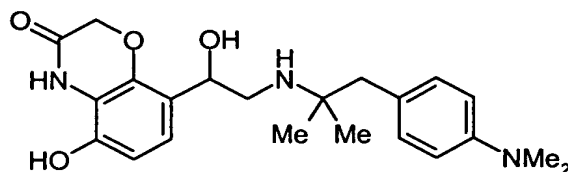


Ausgehend von geeignet substituierten Aldehyden 2, die gegebenenfalls auch in Form ihrer Hydrate vorliegend können, gelingt die Umsetzung mit den Aminen 3 zu den Schiffschen Basen der Formel 4. Verfahren zur Bildung von Schiffschen Basen sind aus dem Stand der Technik bekannt. Diese Schiffschen Basen werden schließlich zu den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 reduziert. Diese Reduktion kann beispielsweise mit Methallsalzhydriden vom Typ des Natriumborhydrids in analogie zu bekannten Standardverfahren erfolgen.

10 Gegebenenfalls kann der Einsatz von Schutzgruppen (z.B. Benzylschutzgruppe) erforderlich sein. Deren Einfügung und Abspaltung sind dem Fachmann im Stand der Technik bekannt.

Die nachstehend beschriebenen Synthesebeispiele dienen der weitergehenden  
15 Illustration der vorliegenden Erfindung. Sie sind allerdings nur als exemplarische  
Vorgehensweisen zur weitergehenden Erläuterung der Erfindung zu verstehen, ohne  
selbige auf den nachfolgend exemplarisch beschriebenen Gegenstand zu  
beschränken.

20 **Beispiel 1:** 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol:



## 25 Darstellung der Schiffschen Base (Verbindung der Formel 4)

Zu einer auf 70°C erwärmten Lösung von 250ml Ethanol und 9,6g (0,05Mol) 3-(4-N,N-Dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamin gibt man 19,1 g (0,058 Mol) [2H-5-Benzyloxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-glyoxalhydrat und rührt 15 Minuten. Nach dem Abkühlen werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 24g = 99% d. Th.; Fp = 201 – 204°C.

Reduktion der Schiffschen Base zu 1-[2n-5-Benzoyloxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylamino-phenyl)-2-methyl-2-propylamino]-ethanol:

- 5 24g der Schiffschen Base (0,0495 mol) werden in einer Mischung von 120ml Ethanol/120ml Dioxan suspendiert und innerhalb von 30 Minuten bei 10-20°C mit 2g NaBH<sub>4</sub> versetzt und eine Stunde gerührt. Nach Zugabe von 10ml Aceton wird 30 Minuten nachgerührt, mit 300ml Essigester verdünnt, die Essigesterphase zweimal mit ~ 200ml Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel im
- 10 Vakuum abdestilliert. Aus dem Rückstand wird mit Alkohol/Aceton durch Ansäuern mit konz. Salzsäure das Dihydrochlorid isoliert und abgesaugt.
- Ausbeute: 17,5g = 62,6% d. Th.; Fp = 180 – 185°C.

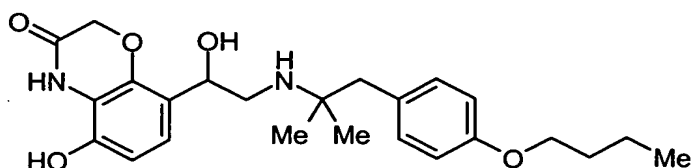
Spaltung der Schutzgrupper zur Titelverbindung:

5,5g der vorstehend erhaltenen Benzylverbindung (0,0066 Mol) werden in 75ml Methanol unter Zusatz von 0,5g Pd/C bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt, das Filtrat eingeeengt, abgesiebt und die ausgefallenen Kristalle abgetrennt.

Ausbeute: 2,4g = 82,8% d. Th.; Fp = 216 – 218°C (Hydrochlorid).

20

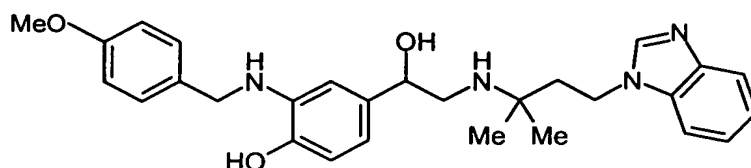
Beispiel 2: 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyl-oxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol:



25

Die Herstellung der Titelverbindung erfolgt in Analogie zur Vorgehensweise unter Beispiel 1. Fp = 189-190°C (Methansulfonat).

**Beispiel 3: 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol:**

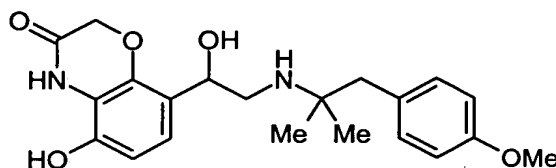


5

Die Herstellung der Titelverbindung erfolgt in Analogie zur Vorgehensweise unter Beispiel 1. Fp = 154-155°C (Acetat).

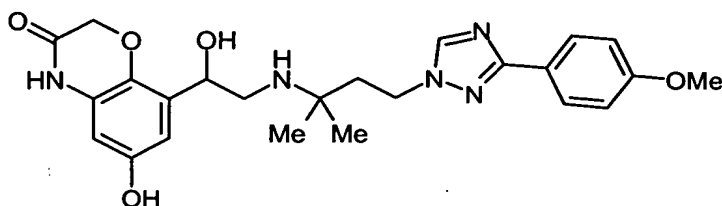
**Beispiel 4: 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol:**

10



Die Herstellung der Titelverbindung erfolgt in Analogie zur Vorgehensweise unter Beispiel 1. Fp = 202-205°C (Hydrochlorid).

**Beispiel 5: 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino]ethanol:**



20

Die Herstellung der Titelverbindung erfolgt in Analogie zur Vorgehensweise unter Beispiel 1. Fp = 175-179°C (Hydrochlorid).

- 25 Wie gefunden wurde, zeichnen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel **1** durch vielfältige Anwendungsmöglichkeiten auf therapeutischem Gebiet aus. Hervorzuheben sind solche Anwendungsmöglichkeiten, für welche die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel **1** aufgrund ihrer pharmazeutischen Wirksamkeit als Betamimetikum bevorzugt zur Anwendung gelangen können.




Dies sind beispielsweise die Therapie des Bronchialasthmas (Erschlaffung des Bronchialmuskels), die Behandlung der endzündlichen Komponente in der COPD, die Hemmung verfrüht einsetzender Wehen in der Geburtshilfe (Tokolyse), die Wiederherstellung des Sinusthythmus im Herzen bei atrio-ventrikulärem Block sowie

5 die Behebung bradykaler Herzrhythmusstörungen (Antiarrhythmikum), die Therapie des Kreislaufschocks (Gefäßerweiterung und Steigerung des Herzzeitvolumens) sowie die Behandlung von Juckreiz und Entzündungen der Haut.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 können allein oder in Kombination mit

10 anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen der Formel 1 zur Anwendung gelangen. Gegebenenfalls können die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen eingesetzt werden. Es handelt sich hierbei insbesondere um Anticholinergika, gegebenenfalls andere

15 etamimetica, Antiallergika, PAF-Antagonisten, Leukotrien-Antagonisten und Steroide sowie Wirkstoffkombinationen davon.

Als Beispiele für Anticholinergika sind zu nennen das Ipratropiumbromid, Oxitropiumbromid und insbesondere das Tiotropiumbromid.

Arzneimittelkombinationen die neben den erfindungsgemäßen Verbindungen der

20 Formel 1 das Tiotropiumbromid als weiteren Wirkstoff enthalten sind erfindungsgemäß besonders bevorzugt. Diese Kombination ist von besonderer Bedeutung bei der Behandlung von Asthma oder COPD, insbesondere von COPD.

Geeignete Anwendungsformen zur Applikation der Verbindungen der Formel 1 sind

25 beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen etc. Der Anteil der pharmazeutisch wirksamen Verbindung(en) sollte jeweils im Bereich von 0,05 bis 90 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 50 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegen. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der

30 Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchezucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

35

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung

von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

- 5 Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise
- 10 Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Lösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Isotonantien, Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und /oder Dispergiermitteln, wobei beispielsweise bei der Verwendung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Lösevermittler bzw. Hilflösemittel eingesetzt werden können, hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen oder Infusionsflaschen abgefüllt.

20

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

- 25 Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche organische Lösemittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), Öle pflanzlichen

- 30 Ursprungs (z.B. Erdnuß- oder Sesamöl), mono- oder polyfunktionelle Alkohole (z.B. Ethanol oder Glycerin), Trägerstoffe wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide) synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure und Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker) Emulgiermittel (z.B. Lignin, Sufitablaugen, Methylcellulose, Stärke und
- 35 Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat) erwähnt.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, bei der Therapie von Asthma oder COPD vorzugsweise inhalativ.

Im Falle der oralen Anwendung können die Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie z.B. Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können

5 Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wäßriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

10 Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen ist naturgemäß stark von der Applikationsart und der zu therapierenden Erkrankung abhängig. Bei inhalativer Applikation zeichnen sich die Verbindungen der Formel 1 bereits bei Dosen im µg-Bereich durch eine hohe Wirksamkeit aus. Auch oberhalb des µg-Bereichs, lassen sich die Verbindungen der Formel 1 sinnvoll einsetzen. Die Dosierung kann dann beispielsweise auch im Grammbereich liegen.

Die nachfolgenden Formulierungsbeispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

## 20 Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

| A) | <u>Tabletten</u>    | <u>pro Tablette</u> |
|----|---------------------|---------------------|
|    | Wirkstoff           | 100 mg              |
| 25 | Milchzucker         | 140 mg              |
|    | Maisstärke          | 240 mg              |
|    | Polyvinylpyrrolidon | 15 mg               |
|    | Magnesiumstearat    | 5 mg                |
|    |                     | <hr/>               |
| 30 |                     | 500 mg              |

Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, knetet, feuchtgranuliert und trocknet.

35 Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt und miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt.

B)                      Tabletten                      pro Tablette

|   |                             |        |
|---|-----------------------------|--------|
|   | Wirkstoff                   | 80 mg  |
|   | Milchzucker                 | 55 mg  |
| 5 | Maisstärke                  | 190 mg |
|   | Mikrokristalline Cellulose  | 35 mg  |
|   | Polyvinylpyrrolidon         | 15 mg  |
|   | Natrium-carboxymethylstärke | 23 mg  |
|   | Magnesiumstearat            | 2 mg   |



10

---



---

 400 mg

Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung  mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet,  trocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natriumcarboxymethylstärke und das Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

C)                      Ampullenlösung

20

|                |       |
|----------------|-------|
| Wirkstoff      | 50 mg |
| Natriumchlorid | 50 mg |
| Aqua pro inj.  | 5 ml  |

25 Der Wirkstoff wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 5,5 bis 6,5 in Wasser gelöst und mit Natriumchlorid als Isotonans versetzt. Die erhaltene Lösung wird pyrogenfrei filtriert und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt, die anschließend sterilisiert und zugeschmolzen werden. Die Ampullen enthalten 5 mg, 25 mg und 50 mg Wirkstoff.

30

D)                      Dosieraerosol

|    |                             |        |
|----|-----------------------------|--------|
|    | Wirkstoff                   | 0,005  |
|    | Sorbitantrioleat            | 0,1    |
| 35 | Monofluortrichlormethan und |        |
|    | Difluordichlormethan 2 : 3  | ad 100 |

Die Suspension wird in einen üblichen Aerosolbehälter mit Dosierventil gefüllt. Pro Betätigung werden vorzugsweise 50 µl Suspension abgegeben. Der Wirkstoff kann gewünschtenfalls auch höher dosiert werden (z.B. 0.02 Gew.-%).

5 E) Lösungen (in mg/100ml)

|    |                     |           |
|----|---------------------|-----------|
|    | Wirkstoff           | 333.3 mg  |
|    | Tiotropiumbromid    | 333.3 mg  |
|    | Benzalkoniumchlorid | 10.0 mg   |
| 10 | EDTA                | 50.0 mg   |
|    | HCl (1n)            | ad pH 3.4 |

Diese Lösung kann in üblicher Art und Weise hergestellt werden.

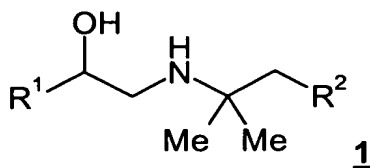
15 F) Inhalationpulver

|                    |          |
|--------------------|----------|
| Wirkstoff          | 6 µg     |
| Tiotropiumbromid   | 6 µg     |
| Lactose Monohydrat | ad 25 mg |

20 Die Herstellung des Inhalationspulvers erfolgt in üblicher Art und Weise durch Mischen der einzelnen Bestandteile.

# **Patentansprüche**

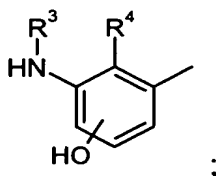
## **1) Verbindungen der allgemeinen Formel 1**



5

worin  
R<sup>1</sup>

eine Gruppe



wobei

R<sup>3</sup> Benzyl, das gegebenenfalls durch Methoxy substituiert sein kann;

R<sup>4</sup> Wasserstoff

oder

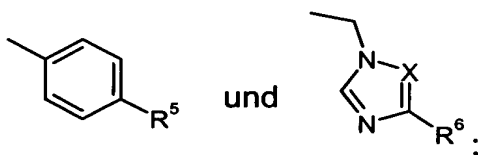
R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gemeinsam eine -CO-CH<sub>2</sub>-O- Brücke, wobei die Carbonylgruppe dieser Brücke an den Stickstoff gebunden ist,

10

15

R<sup>2</sup>

ein Rest ausgewählt aus



wobei

R<sup>5</sup> Dimethylamino, Methoxy oder Butoxy;

X ein Stickstoff oder ein Kohlenstoff,

R<sup>6</sup> falls X Stickstoff bedeutet Methoxyphenyl oder falls X Kohlenstoff bedeutet einen anellierten Phenylring, der ebenfalls an X verknüpft ist,

20

25

bedeuten.

2) Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß Anspruch 1,

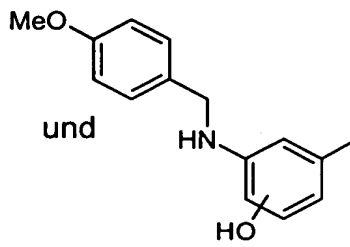
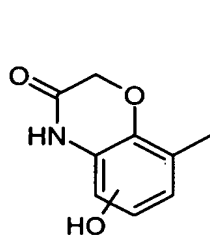
worin

R<sup>1</sup> ein Rest ausgewählt aus

5

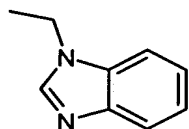
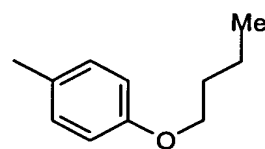
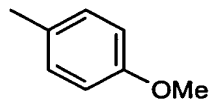
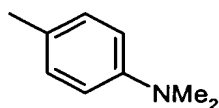
R<sup>2</sup>

ein Rest ausgewählt aus

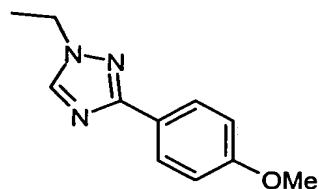


und

;



und



bedeuten.

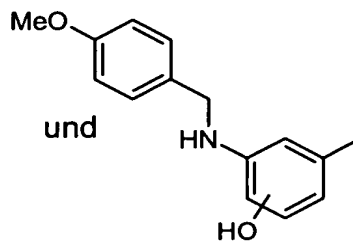
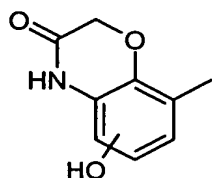
10 3) Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1, 2 oder 3,

worin

R<sup>1</sup> ein Rest ausgewählt aus

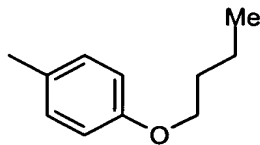
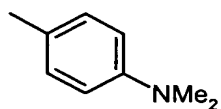
15 R<sup>2</sup>

ein Rest ausgewählt aus

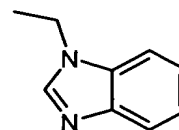


und

;



und



bedeuten.

4) Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Hydroxygruppe im Rest R<sup>1</sup> zur Aminogruppe ortho- oder metaständig ist.

5) 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol;

6) 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,

10

7) 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,

15

8) Verbindungen der Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren.

20

9) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 als Arzneimittel.

25

10) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, in denen Betamimetika einen therapeutischen Nutzen entfalten können.

30

11) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Bronchialasthma (Erschlaffung des Bronchialmuskels), der endzündlichen Komponente in der COPD, verfrüht einsetzenden Wehen in der Geburtshilfe (Tokolyse), atrio-ventrikulärem Block sowie bradykaler Herzrhythmusstörungen (Antiarrhythmikum), Kreislaufschocks (Gefäßerweiterung und Steigerung des Herzzeitvolumens) und von Juckreiz und Entzündungen der Haut.

35

12) Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 gegebenenfalls in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

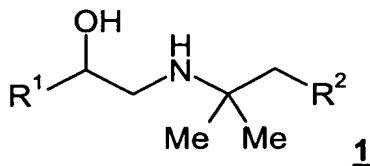


- 13) Pharmazeutische Zubereitungen nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet daß diese neben einer oder mehrerer der Verbindungen der Formel 1 ferner wenigstens einen weiteren Wirkstoff enthalten, der ausgewählt ist aus der Gruppe der Anticholinergika, Betamimetica, Antiallergika, PAF-Antagonisten, Leukotrien-Antagonisten und Steroide.

14) Pharmazeutische Zubereitungen nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet daß diese neben einer oder mehrerer der Verbindungen der Formel 1 ferner Tiotropiumbromid als Wirkstoff enthalten.

**Zusammenfassung**

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Betamimetika der allgemeinen Formel 1



5

worin die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die in den Ansprüchen und in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben können, Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

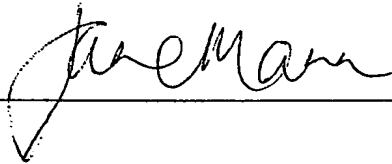
10

**DECLARATION**

I, Jane Roberta Mann, B.A., a Translator, of Frank B. Dehn & Co., 179 Queen Victoria Street, London, EC4V 4EL, do declare that I have a competent knowledge of the English and German languages and that the document that is annexed hereto is a true and accurate translation of the German text of the U.S. provisional application which has been filed under and is identifiable by the following attorney docket number: Case 1/1152.

I further declare that all statements made of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true.

I acknowledge that wilful false statements and the like are punishable by fine or imprisonment, or both [18 U.S.C. 1001] and may jeopardize the validity of the application or any patent issuing therefrom.



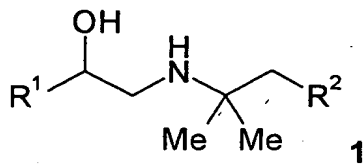
---

Signed this 19th day of March, 2001

74404pri.204

**New betamimetics having a long-lasting activity, processes for preparing them and their use as medicaments**

The present invention relates to new betamimetics of general formula 1



wherein the groups R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> may have the meanings given in the claims and specification, processes for preparing them and their use as medicaments.

Background to the invention

Betamimetics ( $\beta$ -adrenergic substances) are known from the prior art. They may be used in a variety of therapeutic applications.

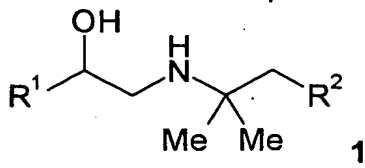
For drug treatment of diseases it is often desirable to prepare medicaments with a longer duration of activity. As a rule, this ensures that the concentration of the active substance in the body needed to achieve the therapeutic effect is present over a longer period of time without the need to administer the drug repeatedly, frequently. The administration of an active substance at longer intervals of time also contributes considerably to the patient's wellbeing.

The aim of the present invention is to prepare betamimetics which are characterised by a longer duration of activity and can thus be used to prepare pharmaceutical compositions which have a longer-lasting activity.

Detailed description of the invention

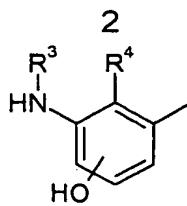
Surprisingly, it has been found that the aim specified above is solved by compounds of general formula 1.

Accordingly the present invention relates to compounds of general formula 1



wherein

R<sup>1</sup> denotes a group



where

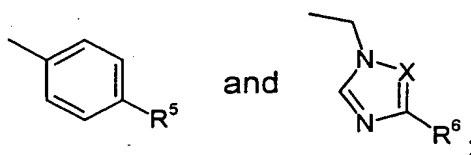
$R^3$  denotes benzyl, which may optionally be substituted by methoxy;

$R^4$  denotes hydrogen

or

$R^3$  and  $R^4$  together denote a  $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-$  bridge, the carbonyl group of this bridge being bound to the nitrogen,

$R^2$  denotes a group selected from



while

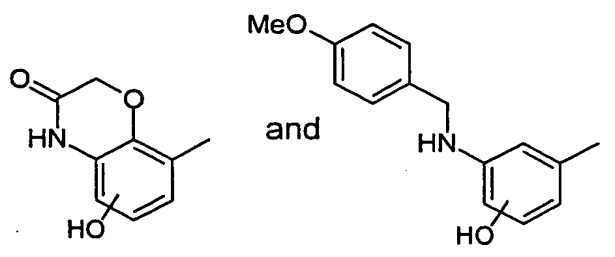
$R^5$  denotes dimethylamino, methoxy or butoxy;

X denotes a nitrogen or a carbon,

$R^6$  denotes methoxyphenyl if X denotes nitrogen or denotes an anellated phenyl ring, which is also linked to X, if X denotes carbon.

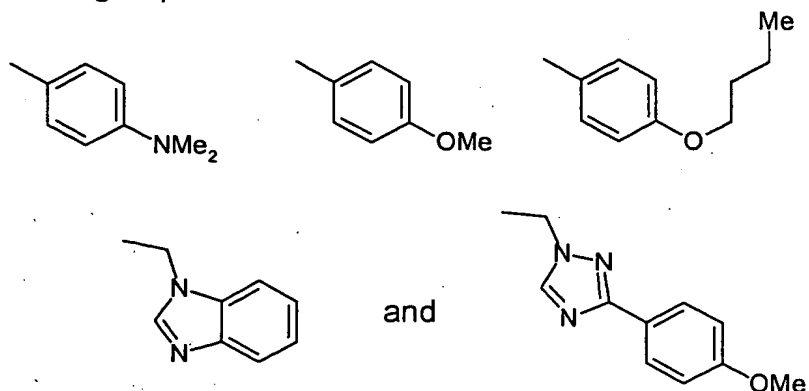
Preferred compounds of general formula 1 are those wherein

$R^1$  denotes a group selected from



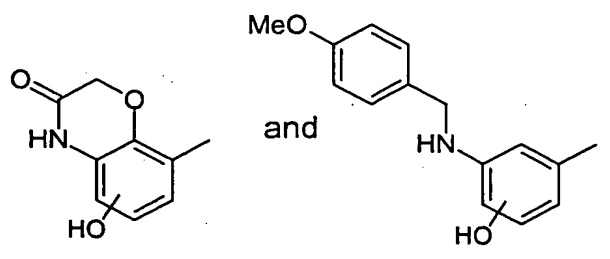
3

R<sup>2</sup> denotes a group selected from

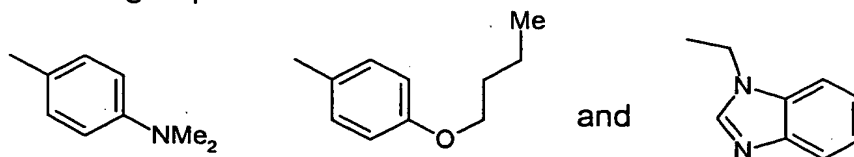


Particularly preferred are compounds of general formula 1 wherein

R<sup>1</sup> denotes a group selected from



R<sup>2</sup> denotes a group selected from

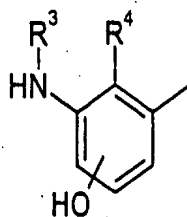


Of outstanding importance according to the invention are the following compounds of formula 1:

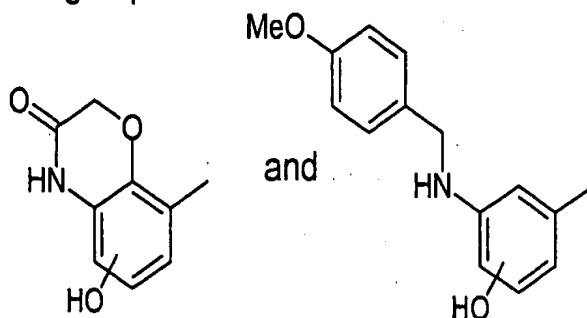
- 1-[3-(4-methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol,
- 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,
- 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol.

4

In the compounds of formula 1 according to the invention  $R^1$  may denote the group



and preferably one of the groups

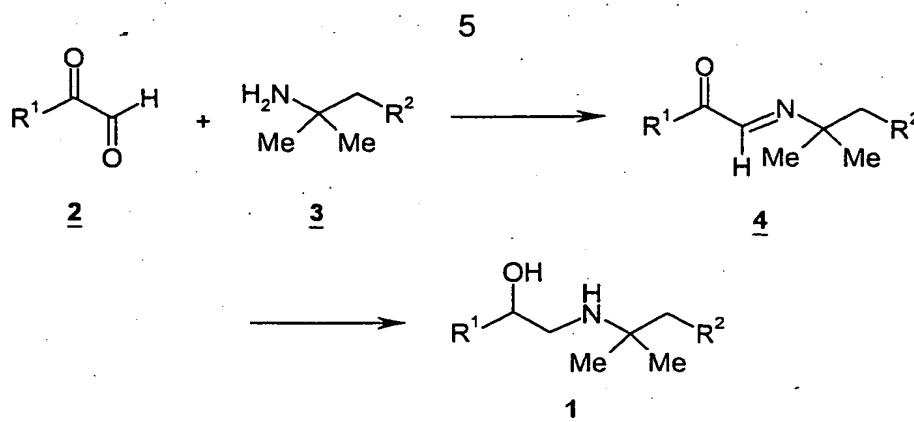


Of the compounds of formula 1 according to the invention the ones which are particularly preferred are those wherein the hydroxyl group in the abovementioned groups  $R^1$  is in the *ortho* or *meta* position relative to the amino substituent. Most preferably, the hydroxy group is in the *ortho* position to the amino group.

The invention relates to the compounds of formula 1 optionally in the form of the individual optical isomers, mixtures of the individual enantiomers or racemates as well as in the form of the free bases or the corresponding acid addition salts thereof with pharmacologically acceptable acids – such as, for example, acid addition salts with hydrohalic acids - for example hydrochloric or hydrobromic acid - or organic acids such as acetic, oxalic, fumaric, diglycolic or methanesulphonic acid.

Of the acid addition salts mentioned above the salts of hydrochloric, methanesulphonic and acetic acid are particularly preferred according to the invention.

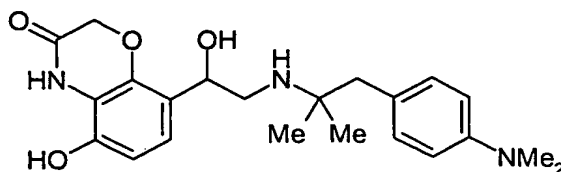
The compounds according to the invention may be prepared, as described below, partly analogously to procedures which are already known in the prior art (Diagram

**Diagram 1:**

Starting from suitably substituted aldehydes 2, which may optionally be present in the form of their hydrates, the reaction is carried out with the amines 3 to form the Schiff's bases of formula 4. Methods of forming Schiff's bases are known from the prior art. These Schiff's bases are finally reduced to form the compounds of formula 1 according to the invention. This reduction may be carried out, for example, with metal salt hydrides of the sodium borohydride type analogously to known standard methods. It may possibly be necessary to use protecting groups (e.g. a benzyl protecting group). Their use and subsequent removal are known to those skilled in the art.

The Examples of synthesis described below serve to illustrate the present invention further. They must only be taken as examples of procedure, to illustrate the invention further, without restricting the invention to the object described below by way of example.

**Example 1: 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol:**

**Preparation of the Schiff's base (compound of formula 4)**

19.1 g (0.058 mol) of [2H-5-benzyloxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-glyoxal hydrate are added to a solution of 250 ml of ethanol and 9.6 g (0.05 mol) of 3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamine heated to 70°C and stirred for 15 minutes. After cooling the crystals precipitated are suction filtered and dried. Yield: 24 g = 99% of theory; melting point = 201 – 204°C.



Reduction of the Schiff's base to obtain 1-[2n-5-benzyloxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylamino-phenyl)-2-methyl-2-propylamino]-ethanol:

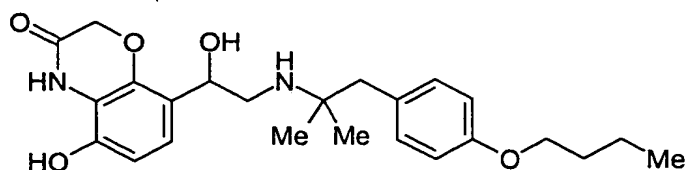
24 g of the Schiff's base (0.0495 mol) are suspended in a mixture of 120 ml of ethanol/120 ml of dioxane and combined with 2 g of NaBH<sub>4</sub> within 30 minutes at 10-20°C and stirred for one hour. After the addition of 10 ml of acetone the mixture is stirred for 30 minutes, diluted with 300 ml of ethyl acetate, the ethyl acetate phase is washed twice with about 200 ml of water, dried with sodium sulphate and the solvent is distilled off *in vacuo*. The dihydrochloride is isolated from the residue with alcohol/acetone by acidifying with conc. hydrochloric acid and suction filtered. Yield: 17.5 g = 62.6 % of theory; melting point = 180 – 185°C.

Cleaving of the protecting group to obtained the title compound:

3.5 g of the benzyl compound obtained above (0.0066 mol) are hydrogenated in 75 ml of methanol with the addition of 0.5 g of Pd/C at ambient temperature and normal pressure. The catalyst is suction filtered, the filtrate is evaporated down, screened and the crystals precipitated are separated off.

Yield: 2.4 g = 82.8 % of theory; melting point = 216 – 218°C (hydrochloride).

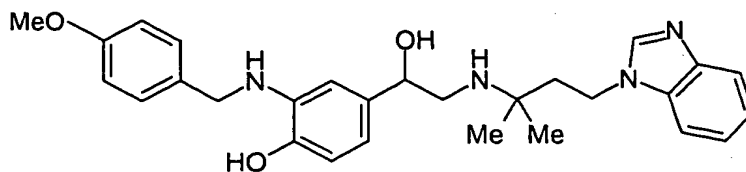
Example 2: 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol:



The title compound is prepared analogously to the method in Example 1.

Melting point = 189-190°C (methanesulphonate).

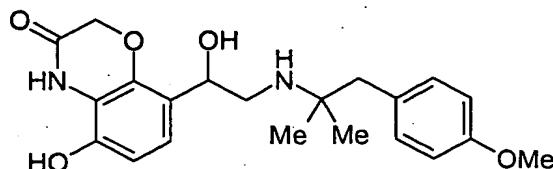
Example 3: 1-[3-(4-methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol:



The title compound is prepared analogously to the method in Example 1.

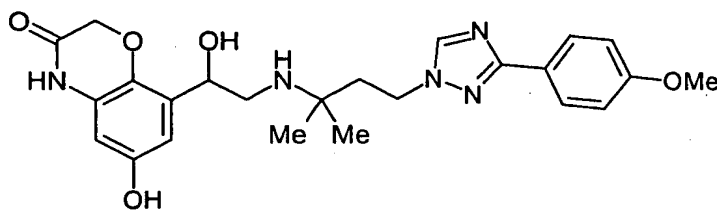
Melting point = 154-155°C (acetate).

**Example 4:** 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol:



The title compound is prepared analogously to the method in Example 1.  
Melting point = 202-205°C (hydrochloride).

**Example 5:** 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-{4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino}ethanol:



The title compound is prepared analogously to the method in Example 1.  
Melting point = 175-179°C (hydrochloride).

As has been found, the compounds of general formula 1 are characterised by their range of uses in the therapeutic field. Particular mention should be made of those applications for which the compounds of formula 1 according to the invention may preferably be used on the basis of their pharmaceutical activity as betamimetics. These include, for example, the treatment of bronchial asthma (relaxation of the bronchial muscle), the treatment of the inflammatory component in COPD, the inhibition of premature labour in midwifery (tocolysis), the restoration of the sinus rhythm in the heart in cases of atrio-ventricular block as well as the correcting of bradycardiac heart rhythm disorders (antiarrhythmic agent), the treatment of circulatory shock (vasodilatation and increasing the heart-time volume) as well as the treatment of itching and skin inflammation.

The compounds of general formula 1 may be used on their own or in conjunction with other active substances of formula 1 according to the invention. If desired the

compounds of general formula 1 may also be used in conjunction with other pharmacologically active substances.

These may be, in particular, anticholinergics, possibly other betamimetics, antiallergics, PAF antagonists, leukotriene antagonists and steroids as well as combinations of active substances.

Examples of anticholinergics which may be mentioned include ipratropium bromide, oxitropium bromide and particularly tiotropium bromide. Drug combinations which contain tiotropium bromide as an additional active substance as well as the compounds of formula 1 according to the invention are particularly preferred according to the invention. This combination is particularly important in the treatment of asthma or COPD, particularly COPD.

Suitable preparations for administering the compounds of formula 1 include for example tablets, capsules, suppositories, solutions, etc. The content of the pharmaceutically active compound(s) should be in the range from 0.05 to 90 wt.-%, preferably 0.1 to 50 wt.-% of the composition as a whole. Suitable tablets may be obtained, for example, by mixing the active substance(s) with known excipients, for example inert diluents such as calcium carbonate, calcium phosphate or lactose, disintegrants such as corn starch or alginic acid, binders such as starch or gelatine, lubricants such as magnesium stearate or talc and/or agents for delaying release, such as carboxymethyl cellulose, cellulose acetate phthalate, or polyvinyl acetate. The tablets may also comprise several layers.

Coated tablets may be prepared accordingly by coating cores produced analogously to the tablets with substances normally used for tablet coatings, for example collidone or shellac, gum arabic, talc, titanium dioxide or sugar. To achieve delayed release or prevent incompatibilities the core may also consist of a number of layers. Similarly the tablet coating may consist of a number of layers to achieve delayed release, possibly using the excipients mentioned above for the tablets.

Syrups or elixirs containing the active substances or combinations thereof according to the invention may additionally contain a sweetener such as saccharine, cyclamate, glycerol or sugar and a flavour enhancer, e.g. a flavouring such as vanillin or orange extract. They may also contain suspension adjuvants or thickeners such as sodium carboxymethyl cellulose, wetting agents such as, for example, condensation products of fatty alcohols with ethylene oxide, or preservatives such as p-hydroxybenzoates.

Solutions are prepared in the usual way, e.g. with the addition of isotonic agents, preservatives such as p-hydroxybenzoates, or stabilisers such as alkali metal salts of ethylenediamine tetraacetic acid, optionally using emulsifiers and/or dispersants, whilst if water is used as the diluent, for example, organic solvents may optionally be used as solvating agents or dissolving aids, and transferred into injection vials or ampoules or infusion bottles.

Capsules containing one or more active substances or combinations of active substances may for example be prepared by mixing the active substances with inert carriers such as lactose or sorbitol and packing them into gelatine capsules.

Suitable suppositories may be made for example by mixing with carriers provided for this purpose, such as neutral fats or polyethyleneglycol or the derivatives thereof.

Excipients which may be used include, for example, water, pharmaceutically acceptable organic solvents such as paraffins (e.g. petroleum fractions), vegetable oils (e.g. groundnut or sesame oil), mono- or polyfunctional alcohols (e.g. ethanol or glycerol), carriers such as e.g. natural mineral powders (e.g. kaolins, clays, talc, chalk), synthetic mineral powders (e.g. highly dispersed silicic acid and silicates), sugars (e.g. cane sugar, lactose and glucose), emulsifiers (e.g. lignin, spent sulphite liquors, methylcellulose, starch and polyvinylpyrrolidone) and lubricants (e.g. magnesium stearate, talc, stearic acid and sodium lauryl sulphate).

The preparations are administered by the usual methods, preferably by inhalation in the treatment of asthma or COPD. For oral administration the tablets may, of course contain, apart from the abovementioned carriers, additives such as sodium citrate, calcium carbonate and dicalcium phosphate together with various additives such as starch, preferably potato starch, gelatine and the like. Moreover, lubricants such as magnesium stearate, sodium lauryl sulphate and talc may be used at the same time for the tableting process. In the case of aqueous suspensions the active substances may be combined with various flavour enhancers or colourings in addition to the excipients mentioned above.

The dosage of the compounds according to the invention is naturally highly dependent on the method of administration and the complaint which is being treated. When administered by inhalation the compounds of formula 1 are characterised by a high potency even at doses in the  $\mu\text{g}$  range. The compounds of formula 1 may also be used effectively above the  $\mu\text{g}$  range. The dosage may then be in the gram range, for example.

The examples of formulations which follow illustrate the present invention without restricting its scope:

Examples of pharmaceutical formulations

| A) | <u>Tablets</u>       | <u>per tablet</u>  |
|----|----------------------|--------------------|
|    | active substance     | 100 mg             |
|    | lactose              | 140 mg             |
|    | corn starch          | 240 mg             |
|    | polyvinylpyrrolidone | 15 mg              |
|    | magnesium stearate   | 5 mg               |
|    |                      | <hr/> <hr/> 500 mg |

The finely ground active substance, lactose and some of the corn starch are mixed together. The mixture is screened, then moistened with a solution of polyvinylpyrrolidone in water, kneaded, wet-granulated and dried. The granules, the remaining corn starch and the magnesium stearate are screened and mixed together. The mixture is compressed to produce tablets of suitable shape and size.

| B) | <u>Tablets</u>              | <u>per tablet</u>  |
|----|-----------------------------|--------------------|
|    | active substance            | 80 mg              |
|    | lactose                     | 55 mg              |
|    | corn starch                 | 190 mg             |
|    | microcrystalline cellulose  | 35 mg              |
|    | polyvinylpyrrolidone        | 15 mg              |
|    | sodium-carboxymethyl starch | 23 mg              |
|    | magnesium stearate          | 2 mg               |
|    |                             | <hr/> <hr/> 400 mg |

The finely ground active substance, some of the corn starch, lactose, microcrystalline cellulose and polyvinylpyrrolidone are mixed together, the mixture is screened and worked with the remaining corn starch and water to form a granulate which is dried and screened. The sodium carboxymethyl starch and the magnesium stearate are added and mixed in and the mixture is compressed to form tablets of a suitable size.

12

C) Ampoule solution

|                  |       |
|------------------|-------|
| active substance | 50 mg |
| sodium chloride  | 50 mg |
| water for inj.   | 5 ml  |

The active substance is dissolved in water at its own pH or optionally at pH 5.5 to 6.5 and sodium chloride is added to make it isotonic. The solution obtained is filtered free from pyrogens and the filtrate is transferred under aseptic conditions into ampoules which are then sterilised and sealed by fusion. The ampoules contain 5 mg, 25 mg and 50 mg of active substance.

D) Metering aerosol

|   |        |
|---|--------|
| active substance  | 0.005  |
| sorbitan trioleate  | 0.1    |
| monofluorotrichloromethane and<br>difluorodichloromethane 2 : 3 | ad 100 |

The suspension is transferred into a conventional aerosol container with a metering valve. Preferably, 50 µl of suspension are delivered per spray. The active substance can also be in a higher dose if desired (e.g. 0.02 wt.-%).

E) Solutions (in mg/100ml)

|                       |           |
|-----------------------|-----------|
| active substance      | 333.3 mg  |
| tiotropium bromide    | 333.3 mg  |
| benzalkonium chloride | 10.0 mg   |
| EDTA                  | 50.0 mg   |
| HCl (1N)              | ad pH 3.4 |

This solution can be produced in the usual way.

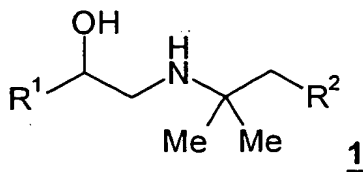
F) Inhalable powder

|                     |          |
|---------------------|----------|
| active substance    | 6 µg     |
| tiotropium bromide  | 6 µg     |
| lactose monohydrate | ad 25 mg |

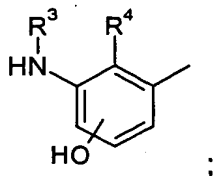
The inhalable powder is prepared in the usual way by mixing the individual ingredients together.



## Patent Claims

1) Compounds of general formula 1

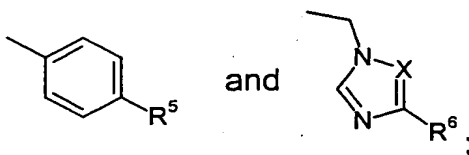
wherein

R<sup>1</sup> denotes a group

where

R<sup>3</sup> denotes benzyl, which may optionally be substituted by methoxy;R<sup>4</sup> denotes hydrogen

or

R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> together denote a -CO-CH<sub>2</sub>-O- bridge, the carbonyl group of this bridge being bound to the nitrogen,R<sup>2</sup> denotes a group selected from

while

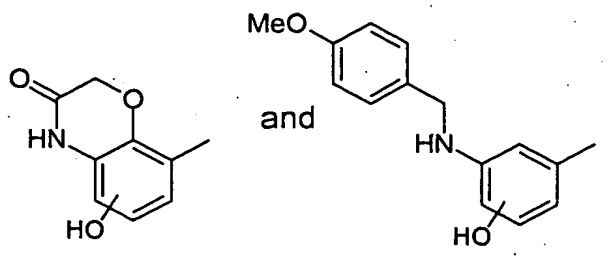
R<sup>5</sup> denotes dimethylamino, methoxy or butoxy;

X denotes a nitrogen or a carbon,

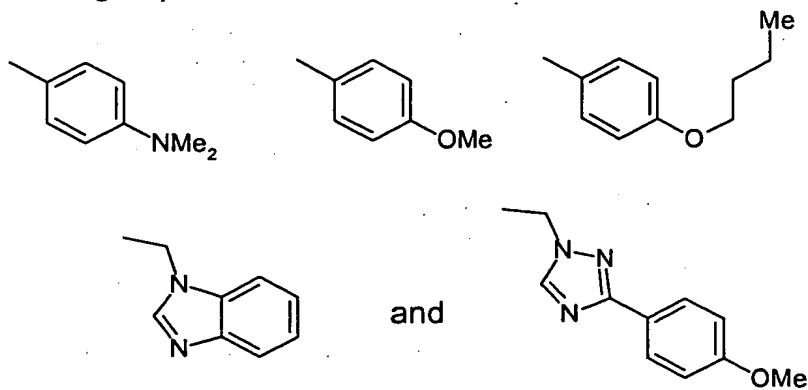
R<sup>6</sup> denotes methoxyphenyl if X denotes nitrogen or denotes an anellated phenyl ring, which is also linked to X, if X denotes carbon.

15

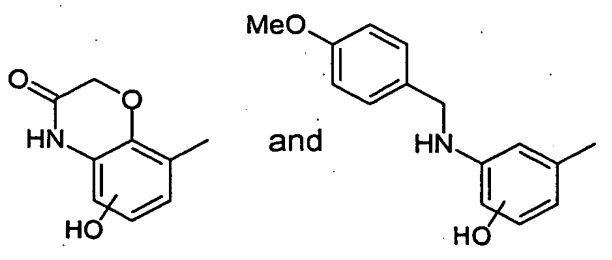
- 2) Compounds of general formula 1 according to claim 1,  
wherein  
R<sup>1</sup> denotes a group selected from



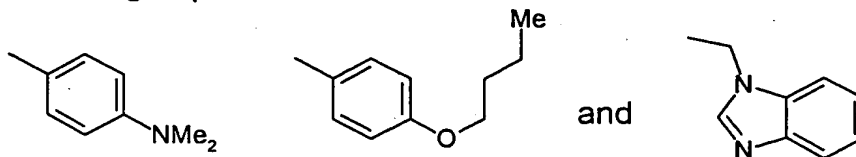
- R<sup>2</sup> denotes a group selected from



- 3) Compounds of general formula 1 according to one of claims 1, 2 or 3,  
wherein  
R<sup>1</sup> denotes a group selected from



- R<sup>2</sup> denotes a group selected from



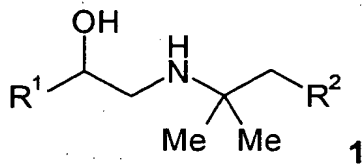
- 4) Compounds of general formula 1 according to one of claims 1 to 4, characterised in that the hydroxy group in the group R<sup>1</sup> is in the ortho or meta position to the amino group.
- 5) 1-[3-(4-methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol.
- 6) 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol.
- 7) 1-[2H-5-hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol.
- 8) Compounds of formula 1 according to one of claims 1 to 6 in the form of the individual optical isomers, mixtures of the individual enantiomers or racemates as well as in the form of the free bases or the corresponding acid addition salts thereof with pharmacologically acceptable acids.
- 9) Use of a compound of general formula 1 according to one of claims 1 to 8 as a medicament.
- 10) Use of a compound of general formula 1 according to one of claims 1 to 8 for preparing a pharmaceutical composition for treating complaints in which betamimetics may have a therapeutic benefit.
- 11) Use of a compound of general formula 1 according to one of claims 1 to 8 for preparing a pharmaceutical composition for treating bronchial asthma (slackening of the bronchial muscle), the inflammatory component in COPD, premature onset of labour in midwifery (tocolysis), atrio-ventricular block as well as bradycardiac heart rhythm disorders (antiarrhythmic), circulatory shock (vasodilatation and increasing the heart time volume) and itching and inflammation of the skin.
- 12) Pharmaceutical preparations containing as active substance one or more compounds of general formula 1 according to one of claims 1 to 8 optionally combined with conventional excipients and/or carriers.

13) Pharmaceutical preparations according to claim 12, characterised in that they also contain, in addition to one or more of the compounds of formula 1, at least one other active substance which is selected from among the anticholinergics, betamimetics, antiallergics, PAF antagonists, leukotriene antagonists and steroids.

14) Pharmaceutical preparations according to claim 13, characterised in that they also contain tiotropium bromide as active substance, in addition to one or more of the compounds of formula 1.

**Abstract**

The present invention relates to new betamimetics of general formula 1



wherein the groups R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> may have the meanings given in the claims and specification, processes for preparing them as well as their use as medicaments.



REPUBLICA DEL ECUADOR

INSTITUTO ECUATORIANO DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL  
-IEPI-

LA DIRECCION DE DOCUMENTACION Y ESTADISTICA -DDE-

**CERTIFICA**




Que el documento anexo es fiel copia del original que acompaña a la solicitud de patente de invención denominada "NUEVAS COMPOSICIONES DE MEDICAMENTOS A BASE DE COMPUESTOS ANTICOLINERGICAMENTE ACTIVOS Y  $\beta$ -MIMETICOS", solicitada por la compañía BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG., la que cumpliendo los requisitos necesarios fue admitida a trámite el 27 de abril del año 2000, y se le asignó el número SP00-3424.

Quito, D.M. a 23 de marzo de 2001

**Ramiro Brito Ruiz**  
**DIRECTOR DE DOCUMENTACION Y ESTADISTICA**



**BUSTAMANTE & BUSTAMANTE**  
**SOLICITUD DE REGISTRO DE PATENTES**

|  |   |                                     |                                 |                             |
|--|---|-------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
|  <p>Ecuador<br/>Instituto Ecuatoriano de Propiedad,<br/>Intelectual<br/>Dirección de Propiedad Industrial</p>   | <p>(21) No. de solicitud * <span style="float: right;">SF 2000-3424</span></p> <p>(22) Fecha de presentación* <span style="float: right;"></span></p>                                  |                                     |                                 |                             |
| <p>(12) Tipo de patente:                      Invención (X )                      Modelo de utilidad ( )                      Diseño industrial ( )</p>  |   |                                     |                                 |                             |
| <p>(s1) Solicitante(s), domicilio(s) y nacionalidad(es)**<br/>BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG., una sociedad organizada y existente bajo las leyes de Alemania, con domicilio en D-55216 Ingelheim, Rhein, Alemania.</p>  |   |                                     |                                 |                             |
| <p>(73) Titular(es), domicilio(s) y nacionalidad(es)**<br/>BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG., una sociedad organizada y existente bajo las leyes de Alemania, con domicilio en D-55216 Ingelheim, Rhein, Alemania.</p>   |   |                                     |                                 |                             |
| <p>(72) Inventor(es), domicilio(s) y nacionalidad(es)**<br/>Dr. Michel Pairet, de nacionalidad Francés, con domicilio en August-Gerlach-Str. 22. 55442 Stromberg, Alemania.<br/>Dr. Richard Reichl, de nacionalidad Alemana, con domicilio en Im Hippel 55, 55435 Gau-Algesheim, Alemania; Prof. Dr. Alexander Walland, de nacionalidad Austriaca, con domicilio en Wilhelm-Lauschner-Str. 20. 55218 Ingelheim am Rhein, Alemania; y, Karl-Heinz Bozung, de nacionalidad Alemana, con domicilio en Hindemithstrasse 39. 55127 Mainz, Alemania.</p> |   |                                     |                                 |                             |
| <p>(74) Representante(s) ( ) Apoderado(s) ( X )**<br/>Nombre: Dra. Maria Cecilia Romoleroux<br/>Domicilio : Ave. Amazonas y Patria, Edif. Cofiec, Piso 5</p>   |   |                                     |                                 |                             |
| <p>Poder anexo a: Solicitud                      Agente: Maria Cecilia Romoleroux                      Casillero No. 11<br/>poder de Bustamante a MC Romoleroux en archivo del IEPI</p>  |   |                                     |                                 |                             |
| <p>(54) Título técnico y resumen de la invención**<br/>NUEVAS COMPOSICIONES DE MEDICAMENTOS A BASE DE COMPUESTOS ANTICOLINERGICAMENTE ACTIVOS Y B-MIMETICOS</p>  |   |                                     |                                 |                             |
| <p>Clase internacional:</p>  |   |                                     |                                 |                             |
| <p>0) Reivindica prioridad                      Si ( X )                      No ( )</p>   |   |                                     |                                 |                             |
| <table style="width:100%;"> <tr> <td style="width:33%;">(31) Número(s)**<br/>DE 199 21 693.2</td> <td style="width:33%;">(32) Fecha(s)**<br/>May 12. 1999</td> <td style="width:33%;">(33) País(es)**<br/>Alemania</td> </tr> </table>   |   | (31) Número(s)**<br>DE 199 21 693.2 | (32) Fecha(s)**<br>May 12. 1999 | (33) País(es)**<br>Alemania |
| (31) Número(s)**<br>DE 199 21 693.2  | (32) Fecha(s)**<br>May 12. 1999   | (33) País(es)**<br>Alemania         |                                 |                             |
| <p>Recaudos anexos:</p> <p>(X ) Pago gaceta No. 15210<br/>(X) Poder<br/>( ) Declaración notariada del inventor<br/>(X) Cesión<br/>( ) Certificado prioridad<br/>( ) 1era. solicitud en el extranjero<br/>( ) Copia y traducción<br/>( ) 5 Facsímiles 4x4 cms<br/>otros, especificar:</p>   | <p align="center">Fecha: Abril 12, 2000</p> <p align="center">Firma del solicitante</p> <p align="center"></p> <p align="center">Maria Cecilia Romoleroux<br/>Matrícula No. 3377</p> |                                     |                                 |                             |
| <p align="center">Estudio Jurídico: BUSTAMANTE &amp; BUSTAMANTE</p>  |   |                                     |                                 |                             |

\* Para uso de (autoridad Nacional competente)

\*\* Anexar documento en caso de que el espacio fuese insuficiente

**Nuevas composiciones de medicamentos a base de compuestos  
anticolinérgicamente activos y  $\beta$ -miméticos**

5        La presente invención se refiere a nuevas composiciones  
de medicamentos a base de compuestos de larga acción anticolinérgica y  $\beta$ -miméticos de larga acción, a procedimientos para su preparación y a su empleo en la terapia de enfermedades de las vías respiratorias.

10

Antecedentes de la invención

15        A partir del estado de la técnica es conocido que los  $\beta$ -miméticos así como anticolinérgicos se pueden emplear con éxito como broncoespasmodolíticos para el tratamiento de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias - tal como por ejemplo del asma -. Sin embargo, sustancias con una actividad  $\beta$ -simpatomimética - tal como por ejemplo el principio activo formoterol asimismo conocido por el estado  
20 de la técnica - pueden estar ligadas, en el caso de la administración en el ser humano, con efectos secundarios indeseados.

25        Como efectos centrales se pueden manifestar una inquietud general, excitación, agripnia, miedo, temblor en los dedos, sudoración y dolor de cabeza. En este caso, la aplicación por inhalación no excluye estos efectos secundarios, pero, por lo general, es algo menor que tras la administración por vía peroral o parenteral.

30        Los efectos secundarios de los  $\beta$ -simpatomiméticos en el caso de la aplicación como agentes antiasmáticos se basan, sin embargo, sobre todo en los efectos  $\beta_1$  estimulantes más o menos acusados en el corazón. Estos generan taquicardia, palpitaciones cardíacas, trastornos a modo de angina de pecho, así como arritmias [P.T. Ammon (comp.), Arzneimittel-  
35 nebenwirkungen y -wechselwirkungen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1986, pág. 584].



Descripción de la invención

Sorprendentemente, se encontró ahora que mediante la combinación de un  $\beta$ -simpatomimético de larga acción con un  
5 anticolinérgico de larga acción se pueden reducir claramente los efectos secundarios antes mencionados.

De manera totalmente sorprendente se pudo encontrar en este caso, asimismo, que el efecto broncoespasmolítico del anticolinérgico de larga acción y del  $\beta$ -mimético de larga  
10 acción se refuerzan en un efecto supra aditivo.

Con la combinación de principios activos conforme a la invención se puede esperar, por consiguiente, una actividad claramente mejorada - con respecto a las sustancias individuales y a combinaciones conocidas por el estado de la  
15 técnica - tanto en el caso de COPD como también de asma.

Como  $\beta$ -miméticos de larga acción se pueden emplear en la combinación de principios activos conforme a la invención, preferiblemente, los siguientes principios activos:

Bambuterol, Bitolterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol,  
20 Formoterol, Hexoprenalina, Ibuterol, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Salmeterol, Sulfonterol, Terbutalina, Tolubuterol, 4-hidroxi-7-[2-{[2-{[3-(2-feniletoksi)propil]sulfonil}-etil]amino}etil]-2(3H)-benzotiazolona,  
1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-  
25 -2-butilamino]etanol,  
1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol,  
1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol,  
30 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol,  
1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol,  
1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-{4-[3-(4-  
35 -metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino}etanol,

5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-terc-butilamino)etanol ó 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc-butilamino)etanol, eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas así como, eventualmente, de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

Preferiblemente, como  $\beta$ -miméticos de larga acción se emplean en la combinación de principios activos conforme a la invención Formoterol, Salmeterol, 4-hidroxi-7-[2-{[2-{[3-(2-feniletoxi)propil]sulfonil}etil]amino}etil]-2(3H)-benzotiazolona,

1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol,

1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol,

1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol,

1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol,

1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol o

1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-{4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino}etanol,

eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

De manera particularmente preferida, en las composiciones de medicamentos conformes a la invención pasan a emplearse como  $\beta$ -mimético Formoterol o Salmeterol, eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

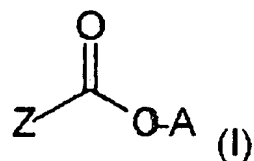
Tal como se ha mencionado precedentemente, los  $\beta$ -

miméticos de larga acción pueden transformarse y emplearse en forma de sus sales fisiológica y farmacológicamente compatibles. Para la preparación de las sales por adición de ácidos entran en consideración, por ejemplo, ácido clorhídrico, 5 ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico. Además, se pueden emplear mezclas de los ácidos antes mencionados.

10       Bajo el punto de vista del efecto broncoespasmolítico supra-aditivo se prefiere particularmente el fumarato de Formoterol (abreviado como Formoterol FU) como  $\beta$ -mimético de larga acción. - En este caso, el principio activo Formoterol puede emplearse como mezcla de enantiómeros o diastereoisóme-  
15       ros o en forma de los enantiómeros/diastereoisómeros individuales. De importancia preferida de la misma categoría conforme a la invención puede pasar a emplearse el Salmeterol como  $\beta$ -mimético de larga acción, eventualmente en forma de sus racematos, enantiómeros, de los que el enantiómero (R) es  
20       el más preferido, así como eventualmente de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

      Como anticolinérgicos de larga acción se adecúan básicamente los compuestos conocidos por el estado de la técnica tales como bromuro de glicopirronio así como ésteres  
25       de aminoalcoholes bicíclicos y tricíclicos tal como se conocen por la memoria de publicación europea 0 418 716 y la solicitud de patente internacional WO 92/16528 y a los que se hace con ello referencia en todo su contenido.

      Preferiblemente, en el marco de la invención entran en  
30       consideración, como anticolinérgicos de larga acción, bromuro de glicopirronio, así como, en calidad de ésteres de aminoalcoholes bicíclicos y tricíclicos, los compuestos de la fórmula (I),

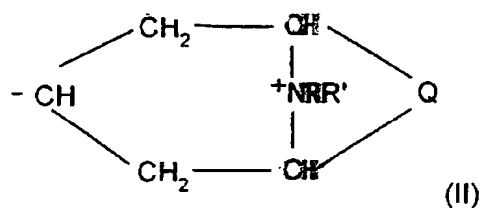


5

en donde

A representa un radical de la fórmula general (II)

10



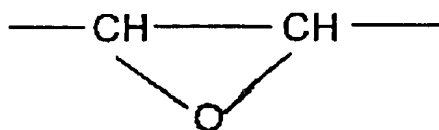
15

en la que

Q significa uno de los grupos de doble enlace

20

-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH- o



25

R significa un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, eventualmente sustituido con halógeno o hidroxilo,

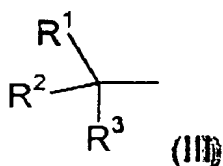
30

R' significa un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y R y R' juntos pueden formar también un radical alquilenos C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, y

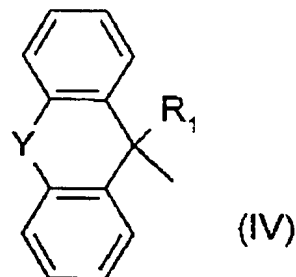
a la carga positiva del átomo de N está enfrenteado un equivalente de un anión X,

35 Z representa uno de los grupos

5



o



10

en donde

Y representa un enlace sencillo, un átomo de O o S o uno de los grupos  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{OCH}_2-$  o  $-\text{SCH}_2-$ ;

15

$\text{R}^1$  significa hidrógeno, OH, alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_4$  o alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  que puede estar eventualmente sustituido con hidroxilo;

$\text{R}^2$  significa un radical tienilo, fenilo, furilo, ciclopentilo o ciclohexilo, pudiendo estar estos radicales también sustituidos con metilo, y tienilo y fenilo también sustituidos con flúor o cloro,

20

$\text{R}^3$  significa hidrógeno o un radical tienilo o fenilo que puede estar eventualmente sustituido con halógeno o alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,

25

eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas.

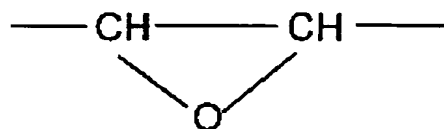
De manera particularmente preferida, en el marco de la invención entran en consideración, como anticolinérgicos de larga acción, bromuro de glicopirronio así como, en calidad de ésteres de aminoalcoholes bicíclicos y tricíclicos, los compuestos de la fórmula (I), en donde

30

A representa un radical de la fórmula general (II)

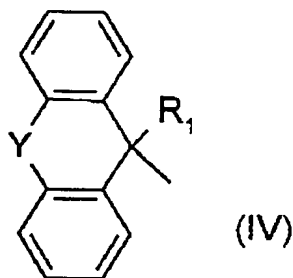
35

Q significa uno de los grupos de doble enlace  
-CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o



R' significa metilo, etilo o propilo, preferiblemente metilo.

a la carga positiva del átomo de N está enfrentado un equivalente de un anión X, elegido del grupo consistente en cloruro, bromuro y metanosulfonato, preferiblemente bromuro,

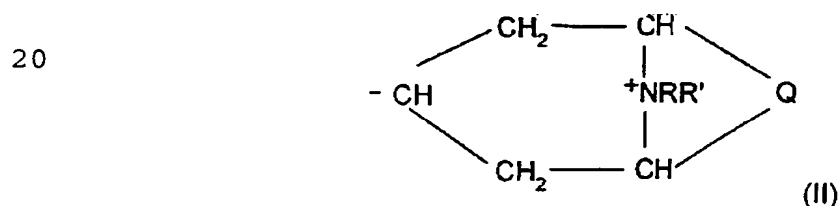
$$\begin{array}{c} R^1 \\ | \\ R^2 - C - \\ | \\ R^3 \end{array} \quad (III)$$


Y representa un enlace sencillo o un átomo de O;

- R<sup>1</sup> significa hidrógeno, OH, metoxi, etoxi, propoxi, metilo, etilo, propilo, hidroximetilo, hidroxietilo o hidroxipropilo;
- 5 R<sup>2</sup> significa un radical tienilo, fenilo o ciclohexilo, pudiendo estar estos radicales también sustituidos con metilo, y tienilo y fenilo también sustituidos con flúor o cloro,
- 10 R<sup>3</sup> significa hidrógeno o un radical tienilo o fenilo que puede estar eventualmente sustituido con flúor, cloro o metilo,
- eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas.

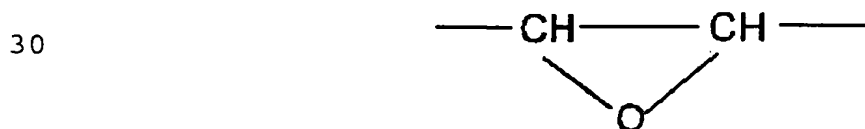
Conforme a la invención, de particular importancia son composiciones de medicamentos, en las que como anticolinérgicos de larga acción, encuentran aplicación compuestos de la fórmula (I), en donde

A representa un radical de la fórmula general (II)



25 en la que

Q significa uno de los grupos de doble enlace  
-CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o

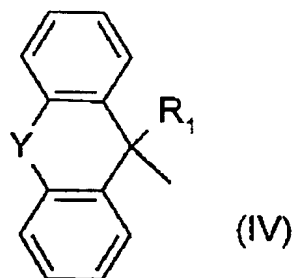
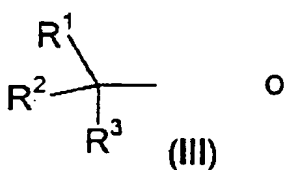


35 R significa metilo o etilo;  
R' significa metilo,

y  
a la carga positiva del átomo de N está enfrentado  
un equivalente del anión X = bromuro,  
Z representa uno de los grupos

5

10



15

en donde

Y significa un átomo de O;

R<sup>1</sup> significa hidrógeno, OH o hidroximetilo;

R<sup>2</sup> significa un radical tienilo, fenilo o ciclohexi-  
lo;

20

R<sup>3</sup> significa hidrógeno, un radical tienilo o fenilo,  
eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros,  
sus diastereoisómeros y sus mezclas.

De los compuestos precedentemente mencionados se  
prefieren particularmente en el marco de la presente inven-  
ción aquellos con la configuración 3- $\alpha$ .

Los principios activos anticolinérgicos descritos pueden  
emplearse eventualmente en forma de los enantiómeros puros,  
sus mezclas o racematos. De manera particularmente preferida  
se emplea como anticolinérgico la sal de tiotropio - en  
particular el bromuro de tiotropio [bromuro de  
(1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 4 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 7 $\beta$ ) - 7 - [(hidroxi-2-tienilacetil)oxi] - 9, 9-dimetil-  
- 3-oxa-9-azoniatriciclo[3.3.1.0<sup>2,4</sup>]nonano monohidrato - abre-  
viado tiotropio BR] -.

Como grupos alquilo (también en la medida en que sean  
componentes de otros radicales) se consideran, si no se  
define de otro modo, grupos alquilo con 1 a 4 átomos de



carbono ramificados y no ramificados. Por ejemplo, se mencionan: metilo, etilo, propilo o butilo. Si no se menciona de otro modo, por las designaciones propilo y butilo precedentemente mencionadas quedan abarcadas todas las posibles formas isómeras. Por ejemplo, la denominación propilo abarca a los dos radicales isómeros n-propilo e iso-propilo, la denominación butilo, a n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y terc-butilo. Eventualmente, para la denominación de los radicales alquilo precedentemente mencionados también se utilizan abreviaturas habituales tales como Me para metilo, Et para etilo, etc.

Como grupos alcoxi (también en la medida en que sean componentes de otros radicales) se consideran, si no se define de otro modo, grupos alquilo con 1 a 4 átomos de carbono ramificados y no ramificados, puenteados a través de un átomo de oxígeno. Por ejemplo, se mencionan: metoxi, etoxi, propoxi (= propiloxi) o butoxi (= butiloxi). También en este caso, si no se menciona de otro modo, quedan abarcadas todas las posibles formas isómeras por las denominaciones propoxi y butoxi precedentemente mencionadas.

Como grupos alqueno se consideran puentes alqueno con 4 a 6 átomos de carbono, ramificados y no ramificados. Por ejemplo, se mencionan: butileno, pentileno, hexileno. Si no se menciona de otro modo, quedan abarcadas todas las posibles formas isómeras por las denominaciones butileno, pentileno, hexileno precedentemente mencionadas. Por ejemplo, la denominación butileno abarca los isómeros n-butileno, 1-metilpropileno, 2-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno, 1,2-dimetiletileno, etc.

Como halógeno se designa, en general, flúor, cloro, bromo o yodo.

Como anión X se designa, si no se menciona de otro modo, en general flúor, cloro, bromo, yodo, metanosulfonato, fumarato, citrato.

Las composiciones de principios activos conformes a la invención se administran preferiblemente en forma de un

aerosol de dosificación - sin embargo, también es posible cualquier otra forma de la administración por vía parenteral u oral. En este caso, la aplicación de aerosoles de dosificación materializa la forma de administración preferida, en particular en la terapia de enfermedades obstructivas de los pulmones o en el tratamiento del asma.

Junto a la aplicación en aerosoles de dosificación, que trabajan a base de gases propulsores, las combinaciones de principios activos conformes a la invención se aplican mediante los denominados nebulizadores con los que soluciones de sustancias farmacológicamente activas se pulverizan bajo alta presión de manera que resulta una niebla de partículas inhalables. La ventaja de estos nebulizadores es que se puede renunciar por completo al empleo de gases propulsores.

Habitualmente, las sustancias medicamentosas determinadas para la inhalación están disueltas en una solución acuosa o etanólica, siendo también adecuadas, en función de las propiedades de disolución de los principios activos, mezclas de disolventes a base de agua y etanol. Nebulizadores de este tipo se describen, por ejemplo, en la solicitud de patente PCT WO91/14468 y en la solicitud de patente internacional con el número de expediente PCT/EP96/04351, a las que con ello se hace referencia en su contenido. En el caso de los nebulizadores allí descritos, que también son conocidos bajo la denominación Respimat®, las soluciones con contenido en principio activo de volúmenes definidos se pulverizan a través de pequeñas boquillas bajo la aplicación de presiones elevadas, de manera que resultan aerosoles inhalables con un tamaño preferido de partículas entre 1 y 10, preferiblemente entre 2 y 5 micrómetros.

Como disolventes para el preparado medicamentoso son adecuadas, entre otras, mezclas que contienen, por ejemplo, etanol como disolvente.

Otros componentes del disolvente son, junto al agua, eventualmente otros co-disolventes y, asimismo, el preparado medicamentoso puede contener sustancias saboreantes y otros

coadyuvantes farmacológicos. Ejemplos de co-disolventes son aquellos que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo alcoholes - en particular alcohol isopropílico, glicoles - en particular propilenglicol, 5 polietilenglicol, polipropilenglicol, glicoléter, glicerol, alcoholes de polioxietileno y polioxietileno-ésteres de ácidos grasos. Los co-disolventes son adecuados para aumentar la solubilidad de coadyuvantes y, eventualmente, de los principios activos.

10 Pueden estar incluidos otros coadyuvantes farmacológicos tales como, por ejemplo, agentes conservantes, en particular cloruro de benzalconio. La cantidad preferida de sustancia conservante, en particular de cloruro de benzalconio, oscila entre 8 y 12 mg/100 ml de solución.

15 Para evitar anomalías en la pulverización, pueden agregarse formadores de complejos a la combinación de principios activos. - Formadores de complejos adecuados son aquellos que son farmacológicamente compatibles, en particular aquellos que ya están admitidos como medicamentos por 20 Ley. Son particularmente adecuados EDTA, ácido nitrilotriacético, ácido cítrico y ácido ascórbico, al igual que sus sales. Es particularmente preferida la sal disódica del ácido etilendiaminotetraacético.

La proporción de la combinación de principios activos 25 disuelta en el preparado medicamentoso acabado oscila entre 0,001 y 5% - preferiblemente entre 0,005 y 3%, en particular entre 0,01 y 2%. La concentración máxima de la sustancia medicamentosa depende de la solubilidad en el disolvente y de la dosificación necesaria para conseguir el efecto terapéuti- 30 co deseado.

Como ejemplo de formulación se pueden indicar las siguientes formas de preparados:

5

| Componentes            | Composición<br>en mg/100 ml |
|------------------------|-----------------------------|
| bromuro de tiotropio   | 333,3 mg                    |
| fumarato de Formoterol | 333,3 mg                    |
| cloruro de benزالconio | 10,0 mg                     |
| EDTA                   | 50,0 mg                     |
| HCl (1 n)              | hasta pH 3,4                |

10

| Componentes             | Composición<br>en mg/100 ml |
|-------------------------|-----------------------------|
| bromuro de tiotropio    | 333,3 mg                    |
| xinafoato de Salmeterol | 666,6 mg                    |
| cloruro de benزالconio  | 10,0 mg                     |
| EDTA                    | 50,0 mg                     |
| HCl (1 n)               | hasta pH 3,4                |

15

Junto a ello, las combinaciones de principios activos conformes a la invención pueden inhalarse también en forma de un polvo. La preparación de formas de administración de este tipo es conocida por el estado de la técnica. Estas contienen, junto a la combinación de principios activos de manera correspondiente a la presente invención, sustancias de soporte o coadyuvantes farmacológicamente inocuos - tal como, por ejemplo, lactosa microcristalina. La dosis prevista para la inhalación puede envasarse, por ejemplo, en cápsulas y

25

tiene, por ejemplo, la siguiente composición.

30

| Componentes                                 | Cantidad    |
|---|-------------|
| bromuro de tiotropio hidrato                | 6 µg        |
| fumarato de Formoterol x 2 H <sub>2</sub> O | 6 µg        |
| lactosa monohidrato                         | hasta 25 mg |

### Hallazgos experimentales

Efecto broncoespasmodítico y cardiovascular de bromuro de tiotropio, fumarato de Formoterol así como de sus combinaciones después de la administración por inhalación de solución acuosa mediante Respimat® en perros narcotizados.

### Material y método

- 10 18 perros de raza mixta con un peso corporal de 27 a 32 kg. Estancia en jaulas individuales o conjuntas, pienso estándar peletizado, última alimentación, aproximadamente 15 horas antes del comienzo del ensayo, agua potable sin limitaciones.
- 15 Después de la premedicación con 2 mg/kg de hidrocloreuro de morfina i.m. se inyectan lentamente por vía intravenosa 30 mg/kg de pentobarbital sódico (Nembutal®). Los animales están relajados con 10 mg/kg i.v. de suxametonio.
- 20 Después de las intubaciones, a los animales se les practica la respiración artificial mediante un servo-ventilador 900 C (Firma Siemens) con aire ambiente y oxígeno (4:1), frecuencia 15/min, volumen respiratorio 6-8 l/min. Para el registro de la mecánica de la respiración se determina el flujo respiratorio mediante un tubo de presión dinámica
- 25 (Fleisch n° 1) que está instalado inmediatamente delante del tubo orotraqueal, un registrador y un amplificador de la presión diferencial DCB-4C. Un catéter se coloca en la tráquea y un segundo catéter (de globo) se coloca en el tramo pulmonar del esófago. Ambos se unen con un registrador y
- 30 amplificador de la presión diferencial para determinar la presión transpulmonar. Una calculadora de la mecánica respiratoria (IFD-Mühlheim) determina, a partir de los valores de presión registrados, la resistencia pulmonar (R). A partir de ello, un programa de ordenador VAS-1 LA (IFD-Mühlheim)
- 35 determina:

$$\text{Resistencia pulmonar} = \frac{\text{Presión máxima transpulmonar}}{\text{Flujo respiratorio}}$$

5

El registro de la frecuencia cardíaca se efectúa a través de electrocardiograma (derivación de las extremidades II) y cardiotaquímetro.

Después de un período de equilibrado de 30 min se  
10 generan broncoespasmos breves mediante inyección i.v. de 10  $\mu\text{g/kg}$  de cloruro de acetilcolina, que se repiten 2 - 3 veces en el espacio de un intervalo de aproximadamente 10 min. Las sustancias de ensayo bromuro de tiotropio, fumarato de Formoterol, así como la combinación de ambas sustancias se  
15 administran en forma de soluciones acuosas con el pulverizador BINEB (Respimat®). La aplicación de la combinación se efectúa con los componentes individuales a intervalos de aprox. 1 min. En el caso del sistema BINEB, el mecanismo desencadenante se efectúa al final de la fase de expiración,  
20 y la solución pulverizada se comprime en la siguiente fase de inspiración a través de un bomba respiratoria en el árbol traqueobronquial.

#### Dosificaciones

25

|  |  |
|--|--|
| Bromuro de tiotropio:                          | 3 y 10 $\mu\text{g}/15 \mu\text{l}$                              |
| Fumarato de Formoterol:                        | 3 y 10 $\mu\text{g}/15 \mu\text{l}$                              |
| Bromuro de tiotropio + fumarato de Formoterol: | 3+3 $\mu\text{g}$ o bien<br>10 + 10 $\mu\text{g}/15 \mu\text{l}$ |

30

Las Tablas 1-6 muestran los valores de partida y los valores después del tratamiento con sustancia a lo largo de un tiempo de 180 min. En las figuras 1-2 se representan las inhibiciones porcentuales de los aumentos de resistencia  
35 pulmonares inducidos por ACh a lo largo de un tiempo de 180 min.

## Resultados

Los resultados están representados en las Tablas así como en las figuras. 3 y 10  $\mu\text{g}$  de bromuro de tiotropio o fumarato de Formoterol inhiben de manera escalonada por la dosis y claramente, la resistencia bronquial incrementada por inyección intravenosa de ACh. El efecto broncoespasmodolítico máximo de Formoterol FU se manifiesta rápidamente con ambas dosificaciones, y la de tiotropio BR se retarda aproximadamente después de 60 min. La duración del efecto de Formoterol FU es relativamente breve, ante todo con las dosificaciones bajas, y la del tiotropio BR se mantiene, conforme a lo esperado, hasta el final del ensayo (180 min).

Con la combinación de 3  $\mu\text{g}$  de bromuro de tiotropio + 3  $\mu\text{g}$  de Formoterol FU se consigue una broncoespasmodolisis del 90%, acusada y que se manifiesta muy rápidamente, que se mantiene prácticamente inalterada hasta el término del ensayo. El efecto protector de la combinación supera claramente a la de los componentes individuales, pero también a la suma de los efectos individuales de 3  $\mu\text{g}$  de bromuro de tiotropio y 3  $\mu\text{g}$  de Formoterol FU. Supera los efectos de 10  $\mu\text{g}$  de bromuro de tiotropio o bien de 10  $\mu\text{g}$  de fumarato de Formoterol (véase la figura 2).

El bromuro de tiotropio solo no tiene ningún tipo de influencia sobre la frecuencia cardíaca tanto con 3  $\mu\text{g}$  como también con 10  $\mu\text{g}$ . Por el contrario, Formoterol FU la aumenta de manera escalonada por la dosis y, ante todo, con la dosificación alta, como máximo en torno en más del 90%. También al término del ensayo se miden todavía valores superiores al 80%. Con las combinaciones 3 + 3  $\mu\text{g}$ , pero también 10 + 10  $\mu\text{g}$  de bromuro de tiotropio y fumarato de Formoterol, los efectos de la frecuencia están claramente debilitados y se sitúan por debajo del 30%.

## 35 Evaluación

Con la combinación del anticolinérgico con el  $\beta$ -mimético se realzan hallazgos totalmente sorprendentes con respecto a las sustancias individuales:

1. la rápida aparición del efecto
  - 5 2. la larga duración del efecto
- pero, sobre todo,
3. el efecto broncoespasmodítico supra-aditivo y
  4. los aumentos de frecuencia claramente menores, ante todo con la dosis elevada de Formoterol.

10 Con el preparado de combinación se puede esperar una actividad terapéutica claramente mejorada, tanto en el caso de COPD como también en el caso de asma, unida con la ventaja de los escasos efectos secundarios cardíacos.

## 15 Tablas

**Tabla 1:** Influencia de 3  $\mu$ g de bromuro de tiotropio sobre la frecuencia cardíaca de perros narcotizados después de aplicación inhalativa mediante Respi-

20 mat®, n = 6.

| Frecuencia cardíaca (latidos/min) |         |                                  |        |        |        |        |        |        |        |
|-----------------------------------|---------|----------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|                                   | Control | Minutos después de la aplicación |        |        |        |        |        |        |        |
|                                   |         | 1                                | 5      | 10     | 20     | 30     | 60     | 120    | 180    |
|                                   | 66,50   | 63,00                            | 67,00  | 64,00  | 61,00  | 63,00  | 67,00  | 63,00  | 66,00  |
|                                   | 87,50   | 87,00                            | 84,00  | 82,00  | 87,00  | 81,00  | 89,00  | 87,00  | 87,00  |
|                                   | 86,50   | 84,00                            | 84,00  | 89,00  | 89,00  | 89,00  | 84,00  | 77,00  | 86,00  |
|                                   | 109,50  | 115,00                           | 115,00 | 116,00 | 120,00 | 121,00 | 104,00 | 105,00 | 105,00 |
|                                   | 110,50  | 119,00                           | 119,00 | 118,00 | 110,00 | 110,00 | 111,00 | 110,00 | 100,00 |
|                                   | 85,50   | 85,00                            | 87,00  | 90,00  | 93,00  | 97,00  | 97,00  | 92,00  | 96,00  |
| Valor medio                       | 91,00   | 92,17                            | 92,67  | 93,17  | 93,33  | 93,50  | 92,00  | 89,00  | 90,00  |
| emt                               | 6,80    | 8,63                             | 8,23   | 8,45   | 8,35   | 8,46   | 6,40   | 7,14   | 5,66   |



| 3 µg de bromuro de tiotropio. % de variación |         |                                  |       |       |       |       |       |        |       |
|--|---------|----------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|
|  | Control | Minutos después de la aplicación |       |       |       |       |       |        |       |
|  |         | 1                                | 5     | 10    | 20    | 30    | 60    | 120    | 180   |
|  | 66,50   | -5,26                            | 0,75  | -3,76 | -8,27 | -5,26 | 0,75  | -5,26  | -0,75 |
|  | 87,50   | -0,57                            | -4,00 | -6,29 | -0,57 | -7,43 | 1,71  | -0,57  | -0,57 |
|  | 86,50   | -2,89                            | -2,89 | 2,89  | 2,89  | 2,89  | -2,89 | -10,98 | -0,58 |
|  | 109,50  | 5,02                             | 5,02  | 5,94  | 9,59  | 10,50 | -5,02 | -4,11  | -4,11 |
|  | 110,50  | 7,69                             | 7,69  | 6,79  | -0,45 | -0,45 | 0,45  | -0,45  | -9,50 |
|  | 85,50   | -0,58                            | 1,75  | 5,26  | 8,77  | 13,45 | 13,45 | 7,60   | 12,28 |
| Valor medio                                  | 91,00   | 0,57                             | 1,39  | 1,81  | 1,99  | 2,28  | 1,41  | -2,30  | -0,54 |
| emt  | 6,80    | 1,99                             | 1,83  | 2,25  | 2,72  | 3,42  | 2,62  | 2,53   | 2,93  |

5 **Tabla 2:** Influencia de 10 µg de bromuro de tiotropio sobre la frecuencia cardíaca de perros narcotizados después de aplicación inhalativa mediante Respi-mat®, n = 6.

| Frecuencia cardíaca (latidos/min) |         |                                  |        |        |        |        |        |        |        |
|-----------------------------------|---------|----------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|                                   | Control | Minutos después de la aplicación |        |        |        |        |        |        |        |
|                                   |         | 1                                | 5      | 10     | 20     | 30     | 60     | 120    | 180    |
|                                   | 66,50   | 79,00                            | 75,00  | 75,00  | 77,00  | 79,00  | 74,00  | 75,00  | 70,00  |
|                                   | 87,50   | 96,00                            | 91,00  | 88,00  | 89,00  | 90,00  | 85,00  | 83,00  | 83,00  |
|                                   | 86,50   | 85,00                            | 80,00  | 79,00  | 77,00  | 76,00  | 75,00  | 76,00  | 87,00  |
|                                   | 109,50  | 104,00                           | 102,00 | 101,00 | 101,00 | 101,00 | 103,00 | 103,00 | 105,00 |
|                                   | 110,50  | 102,00                           | 102,00 | 102,00 | 101,00 | 96,00  | 101,00 | 102,00 | 101,00 |
|                                   | 85,50   | 76,00                            | 75,00  | 76,00  | 77,00  | 74,00  | 73,00  | 74,00  | 74,00  |
| Valor medio                       | 91,00   | 90,33                            | 87,50  | 86,83  | 87,00  | 86,00  | 85,17  | 85,50  | 86,67  |
| emt                               | 6,80    | 4,89                             | 5,17   | 5,00   | 4,82   | 4,60   | 5,61   | 5,53   | 5,75   |

| 10 µg de bromuro de tiotropio, % de variación |         |                                  |        |        |        |        |        |        |        |
|---|---------|----------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|   | Control | Minutos después de la aplicación |        |        |        |        |        |        |        |
|   |         | 1                                | 5      | 10     | 20     | 30     | 60     | 120    | 180    |
|   | 66,50   | 18,80                            | 12,78  | 12,78  | 15,79  | 18,80  | 11,28  | 12,78  | 5,26   |
|   | 87,50   | 9,71                             | 4,00   | 0,57   | 1,71   | 2,86   | -2,86  | -5,14  | -5,14  |
|   | 86,50   | -1,73                            | -7,51  | -8,67  | -10,98 | -12,14 | -13,29 | -12,14 | 0,58   |
|   | 109,50  | -5,02                            | -6,85  | -7,76  | -7,76  | -7,76  | -5,94  | -5,94  | -4,11  |
|   | 110,50  | -7,69                            | -7,69  | -7,69  | -8,60  | -13,12 | -8,60  | -7,69  | -8,60  |
|   | 85,50   | -11,11                           | -12,28 | -11,11 | -9,94  | -13,45 | -14,62 | -13,45 | -13,45 |
| Valor medio                                   | 91,00   | 0,49                             | -2,93  | -3,65  | -3,30  | -4,14  | -5,67  | -5,26  | -4,24  |
| emt   | 6,80    | 4,68                             | 3,84   | 3,66   | 4,25   | 5,23   | 3,84   | 3,86   | 2,70   |

**Tabla 3:** Influencia de 3 µg de fumarato de Formoterol sobre la frecuencia cardíaca de perros narcotizados después de aplicación inhalativa mediante Respi-mat®, n = 6.

| Frecuencia cardíaca (latidos/min) |         |                                  |        |        |        |        |        |        |        |
|-----------------------------------|---------|----------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|                                   | Control | Minutos después de la aplicación |        |        |        |        |        |        |        |
|                                   |         | 1                                | 5      | 10     | 20     | 30     | 60     | 120    | 180    |
|                                   | 94,50   | 102,00                           | 105,00 | 129,00 | 134,00 | 138,00 | 134,00 | 115,00 | 108,00 |
|                                   | 133,00  | 123,00                           | 140,00 | 162,00 | 165,00 | 159,00 | 153,00 | 147,00 | 140,00 |
|                                   | 60,00   | 67,00                            | 64,00  | 100,00 | 95,00  | 89,00  | 86,00  | 88,00  | 86,00  |
|                                   | 80,50   | 91,00                            | 95,00  | 110,00 | 100,00 | 95,00  | 94,00  | 94,00  | 96,00  |
|                                   | 106,50  | 129,00                           | 137,00 | 138,00 | 141,00 | 145,00 | 140,00 | 130,00 | 130,00 |
|                                   | 92,50   | 107,00                           | 116,00 | 125,00 | 126,00 | 128,00 | 128,00 | 120,00 | 120,00 |
| Valor medio                       | 94,50   | 103,17                           | 109,50 | 127,33 | 126,83 | 125,67 | 122,50 | 115,67 | 113,33 |
| emt                               | 10,03   | 9,19                             | 11,59  | 8,89   | 10,71  | 11,44  | 10,87  | 9,02   | 8,39   |

| 3 µg de fumarato de Formoterol, % de variación |         |                                  |       |       |       |       |       |       |       |
|--|---------|----------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|  | Control | Minutos después de la aplicación |       |       |       |       |       |       |       |
|  |         | 1                                | 5     | 10    | 20    | 30    | 60    | 120   | 180   |
|  | 94,50   | 7,94                             | 11,11 | 36,51 | 41,80 | 46,03 | 41,80 | 21,69 | 14,29 |
|  | 133,00  | -7,52                            | 5,26  | 21,80 | 24,06 | 19,55 | 15,04 | 10,53 | 5,26  |
|  | 60,00   | 11,67                            | 6,67  | 66,67 | 54,33 | 48,33 | 43,33 | 46,67 | 43,33 |
|  | 80,50   | 13,04                            | 18,01 | 36,65 | 24,44 | 18,01 | 16,77 | 16,77 | 19,25 |
|  | 106,50  | 21,13                            | 28,64 | 29,58 | 32,39 | 36,15 | 31,46 | 22,07 | 22,07 |
|  | 92,50   | 15,68                            | 25,41 | 35,14 | 36,22 | 38,38 | 38,38 | 29,73 | 29,73 |
| Valor medio                                    | 94,50   | 10,32                            | 15,85 | 37,72 | 36,17 | 34,41 | 31,13 | 24,58 | 22,32 |
| emt  | 10,03   | 3,99                             | 3,99  | 6,24  | 5,25  | 5,28  | 5,10  | 5,12  | 5,36  |

5 **Tabla 4:** Influencia de 10 µg de fumarato de Formoterol sobre la frecuencia cardíaca de perros narcotizados después de aplicación inhalativa mediante Respimat®, n = 6.

| Frecuencia cardíaca (latidos/min) |         |                                  |        |        |        |        |        |        |        |
|-----------------------------------|---------|----------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|                                   | Control | Minutos después de la aplicación |        |        |        |        |        |        |        |
|                                   |         | 1                                | 5      | 10     | 20     | 30     | 60     | 120    | 180    |
|                                   | 94,50   | 116,00                           | 153,00 | 155,00 | 157,00 | 159,00 | 163,00 | 176,00 | 152,00 |
|                                   | 133,00  | 145,00                           | 136,00 | 191,00 | 204,00 | 207,00 | 210,00 | 209,00 | 205,00 |
|                                   | 60,00   | 109,00                           | 146,00 | 152,00 | 153,00 | 150,00 | 149,00 | 146,00 | 141,00 |
|                                   | 80,50   | 98,00                            | 120,00 | 144,00 | 156,00 | 158,00 | 140,00 | 140,00 | 130,00 |
|                                   | 106,50  | 105,00                           | 120,00 | 160,00 | 158,00 | 150,00 | 150,00 | 145,00 | 145,00 |
|                                   | 92,50   | 122,00                           | 122,00 | 130,00 | 135,00 | 140,00 | 140,00 | 135,00 | 135,00 |
| Valor medio                       | 94,50   | 115,50                           | 132,83 | 155,33 | 160,50 | 160,33 | 158,67 | 158,50 | 151,33 |
| emt                               | 10,03   | 6,94                             | 5,88   | 8,32   | 9,38   | 9,70   | 10,83  | 11,68  | 11,18  |

| 10 µg de fumarato de Formoterol, % de variación |         |                                  |        |        |        |        |        |        |        |
|---|---------|----------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|   | Control | Minutos después de la aplicación |        |        |        |        |        |        |        |
|   |         | 1                                | 5      | 10     | 20     | 30     | 60     | 120    | 180    |
|   | 94,50   | 22,75                            | 61,90  | 64,02  | 66,14  | 68,25  | 72,49  | 86,24  | 60,85  |
|   | 133,00  | 9,02                             | 2,26   | 43,61  | 53,38  | 55,64  | 57,89  | 57,14  | 54,14  |
|   | 60,00   | 81,67                            | 143,33 | 153,33 | 155,00 | 150,00 | 148,33 | 143,33 | 135,00 |
|   | 80,50   | 19,25                            | 49,07  | 78,88  | 93,79  | 93,79  | 73,91  | 73,91  | 61,49  |
|   | 106,50  | -1,41                            | 12,68  | 50,23  | 48,36  | 40,85  | 40,85  | 36,15  | 36,15  |
|   | 92,50   | 31,89                            | 31,89  | 40,54  | 45,95  | 51,35  | 51,35  | 45,95  | 45,95  |
| Valor medio                                     | 94,50   | 27,20                            | 50,19  | 71,77  | 77,10  | 76,65  | 74,14  | 73,79  | 65,59  |
| emt   | 10,03   | 11,86                            | 20,70  | 17,32  | 17,15  | 16,44  | 15,70  | 15,77  | 14,42  |

5 **Tabla 5:** Influencia de la combinación de 3 µg de tiotropio BR + 3 µg de Formoterol FU sobre la frecuencia cardíaca de perros narcotizados después de aplicación inhalativa mediante Respimat®, n = 6.

| Frecuencia cardíaca (latidos/min) |         |                                  |        |        |        |        |        |        |        |
|-----------------------------------|---------|----------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|                                   | Control | Minutos después de la aplicación |        |        |        |        |        |        |        |
|                                   |         | 1                                | 5      | 10     | 20     | 30     | 60     | 120    | 180    |
|                                   | 107,50  | 107,00                           | 110,00 | 112,00 | 110,00 | 110,00 | 110,00 | 106,00 | 106,00 |
|                                   | 143,00  | 153,00                           | 162,00 | 160,00 | 158,00 | 154,00 | 161,00 | 146,00 | 145,00 |
|                                   | 95,00   | 106,00                           | 109,00 | 111,00 | 121,00 | 119,00 | 108,00 | 114,00 | 107,00 |
|                                   | 95,50   | 110,00                           | 117,00 | 129,00 | 128,00 | 130,00 | 129,00 | 123,00 | 123,00 |
|                                   | 112,00  | 127,00                           | 120,00 | 115,00 | 115,00 | 104,00 | 112,00 | 107,00 | 96,00  |
|                                   | 101,50  | 100,00                           | 110,00 | 110,00 | 112,00 | 114,00 | 110,00 | 101,00 | 95,00  |
| Valor medio                       | 109,08  | 117,17                           | 121,33 | 122,83 | 124,00 | 121,83 | 121,67 | 116,17 | 112,00 |
| emt                               | 7,31    | 8,07                             | 8,33   | 7,69   | 7,31   | 7,37   | 8,47   | 6,73   | 7,78   |

| 3 µg de bromuro de tiotropio + 3 µg de fumarato de Formoterol, % de variación |         |                                  |       |       |       |       |       |       |        |
|---|---------|----------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
|   | Control | Minutos después de la aplicación |       |       |       |       |       |       |        |
|   |         | 1                                | 5     | 10    | 20    | 30    | 60    | 120   | 180    |
|   | 107,50  | -0,47                            | 2,33  | 4,19  | 2,33  | 2,33  | 2,33  | -1,40 | -1,40  |
|   | 143,00  | 6,99                             | 13,29 | 11,89 | 10,49 | 7,69  | 12,59 | 2,10  | 1,40   |
|   | 95,00   | 11,58                            | 14,74 | 16,84 | 27,37 | 25,26 | 13,68 | 20,00 | 12,63  |
|   | 95,50   | 15,18                            | 22,51 | 35,08 | 34,03 | 36,13 | 35,08 | 28,80 | 28,80  |
|   | 112,00  | 13,39                            | 7,14  | 2,68  | 2,68  | -7,14 | 0,00  | -4,46 | -14,29 |
|   | 101,50  | -1,48                            | 8,37  | 8,37  | 10,34 | 12,32 | 8,37  | -0,49 | -6,40  |
| Valor medio   | 109,08  | 7,53                             | 11,40 | 13,17 | 14,54 | 12,76 | 12,01 | 7,42  | 3,46   |
| emt   | 7,31    | 2,91                             | 2,87  | 4,86  | 5,38  | 6,41  | 5,12  | 5,55  | 6,23   |

5 **Tabla 6:** Influencia de la combinación de 10 µg de tiotropio BR + 10 µg de Formoterol FU sobre la frecuencia cardíaca de perros narcotizados después de aplicación inhalativa mediante Respimat®, n = 4.

| Frecuencia cardíaca (latidos/min) |         |                                  |        |        |        |        |        |        |        |
|-----------------------------------|---------|----------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|                                   | Control | Minutos después de la aplicación |        |        |        |        |        |        |        |
|                                   |         | 1                                | 5      | 10     | 20     | 30     | 60     | 120    | 180    |
|                                   | 107,50  | 107,00                           | 107,00 | 114,00 | 117,00 | 117,00 | 117,00 | 116,00 | 119,00 |
|                                   | 143,00  | 150,00                           | 154,00 | 171,00 | 180,00 | 182,00 | 181,00 | 168,00 | 168,00 |
|                                   | 95,00   | 107,00                           | 107,00 | 116,00 | 124,00 | 127,00 | 125,00 | 122,00 | 126,00 |
|                                   | 95,50   | 116,00                           | 117,00 | 120,00 | 127,00 | 129,00 | 130,00 | 120,00 | 123,00 |
| Valor medio                       | 110,25  | 120,00                           | 121,25 | 130,25 | 137,00 | 138,75 | 138,25 | 131,50 | 134,00 |
| emt                               | 11,29   | 10,22                            | 11,17  | 13,64  | 14,49  | 14,65  | 14,50  | 12,23  | 11,42  |

| 10 µg de bromuro de tiotropio + 10 µg de fumarato de Formoterol, % de variación |         |                                  |       |       |       |       |       |       |       |
|---|---------|----------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|   | Control | Minutos después de la aplicación |       |       |       |       |       |       |       |
|   |         | 1                                | 5     | 10    | 20    | 30    | 60    | 120   | 180   |
|   | 107,50  | -0,47                            | -0,47 | 6,05  | 8,84  | 8,84  | 8,84  | 7,91  | 10,70 |
|   | 143,00  | 4,90                             | 7,69  | 19,58 | 25,87 | 27,27 | 26,57 | 17,48 | 17,48 |
|   | 95,00   | 12,36                            | 12,36 | 22,11 | 30,53 | 33,68 | 31,58 | 28,42 | 32,63 |
|   | 95,50   | 21,47                            | 22,51 | 25,65 | 32,98 | 35,08 | 36,13 | 25,65 | 28,80 |
| Valor medio   | 110,25  | 9,63                             | 10,59 | 18,35 | 24,56 | 26,22 | 25,78 | 19,87 | 22,40 |
| emt   | 11,29   | 4,77                             | 4,80  | 4,29  | 5,44  | 6,04  | 5,97  | 4,61  | 5,06  |

### Figuras

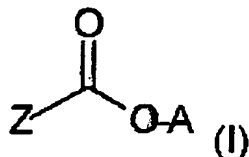
La figura 1 muestra la influencia de 3 µg de fumarato de Formoterol, 3 µg de bromuro de tiotropio, así como de la combinación 3 µg de bromuro de tiotropio + 3 µg de fumarato de Formoterol sobre la resistencia bronquial de perros narcotizados, n = 6.

La figura 2 muestra la influencia de 10 µg de fumarato de Formoterol, 10 µg de bromuro de tiotropio, así como de la combinación 3 µg de bromuro de tiotropio + 3 µg de fumarato de Formoterol sobre la resistencia bronquial de perros narcotizados, n = 6.

### REIVINDICACIONES

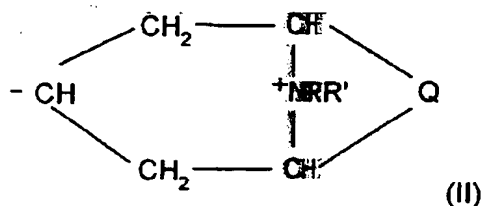
1.- Composición farmacéutica caracterizada porque  
5 contiene un anticolinérgico de larga acción y un  $\beta$ -mimético  
de larga acción.

2.- Composición farmacéutica según la reivindicación 1,  
caracterizada porque el anticolinérgico de larga acción se  
elige de bromuro de glicopirronio o de los ésteres de  
10 aminoalcoholes bicíclicos y tricíclicos de la fórmula (I)



en donde

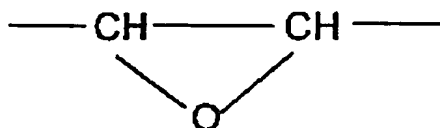
A representa un radical de la fórmula general (II)



en la que

Q significa uno de los grupos de doble enlace

-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH- o



5

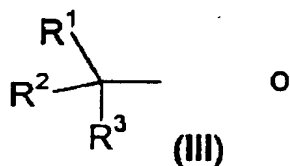
R significa un radical alquilo  $C_1-C_4$ , eventualmente sustituido con halógeno o hidroxilo,

10 R' significa un radical alquilo  $C_1-C_4$ , y R y R' juntos pueden formar también un radical alquilenos  $C_4-C_6$ , y

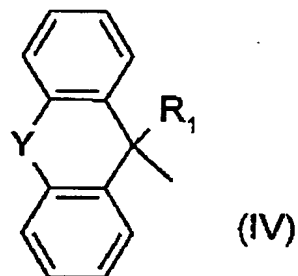
a la carga positiva del átomo de N está enfrentado un equivalente de un anión X,

Z representa uno de los grupos

15



20



en donde

25

Y representa un enlace sencillo, un átomo de O o S o uno de los grupos  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{OCH}_2-$  o  $-\text{SCH}_2-$ ;

30

R<sup>1</sup> significa hidrógeno, OH, alcoxi  $C_1-C_4$  o alquilo  $C_1-C_4$  que puede estar eventualmente sustituido con hidroxilo;

R<sup>2</sup> significa un radical tienilo, fenilo, furilo, ciclopentilo o ciclohexilo, pudiendo estar estos radicales también sustituidos con metilo, y tienilo y fenilo también sustituidos con flúor o cloro,

35

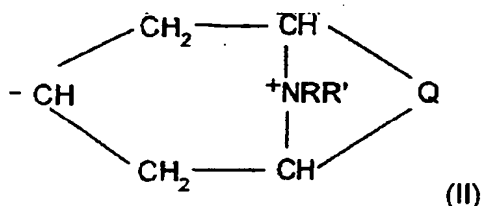
R<sup>3</sup> significa hidrógeno o un radical tienilo o fenilo que puede estar eventualmente sustituido con



halógeno o alquilo  $C_1-C_4$ ,  
eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros,  
sus diastereoisómeros y sus mezclas.

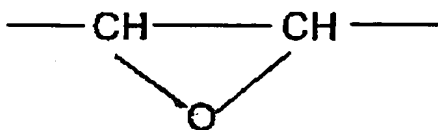
3.- Preparado farmacéutico según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque el anticolinérgico de larga acción se elige de bromuro de glicopirronio o de los ésteres de aminoalcoholes bicíclicos y tricíclicos de la fórmula (I), en donde

A representa un radical de la fórmula general (II)



en la que

Q significa uno de los grupos de doble enlace  
-CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- o



R significa un grupo metilo, etilo o propilo, eventualmente sustituido con flúor o hidroxilo,

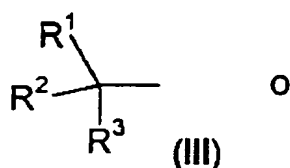
R' significa metilo, etilo o propilo, preferiblemente metilo,

y

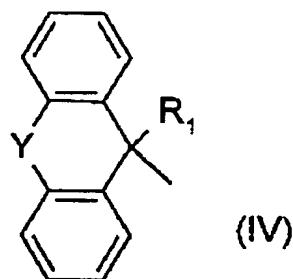
a la carga positiva del átomo de N está enfrentado un equivalente de un anión X, elegido del grupo consistente en cloruro, bromuro y metanosulfonato, preferiblemente bromuro,

Z representa uno de los grupos

5



o



10

en donde

Y representa un enlace sencillo o un átomo de O;  
R<sup>1</sup> significa hidrógeno, OH, metoxi, etoxi, propoxi,  
metilo, etilo, propilo, hidroximetilo, hidroxietilo o hidroxipropilo;

15

R<sup>2</sup> significa un radical tienilo, fenilo o ciclohexilo, pudiendo estar estos radicales también sustituidos con metilo, y tienilo y fenilo también sustituidos con flúor o cloro,

20

R<sup>3</sup> significa hidrógeno o un radical tienilo o fenilo que puede estar eventualmente sustituido con flúor, cloro o metilo,

eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas.

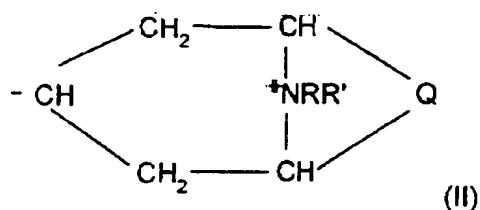
25

4.- Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, caracterizado porque el anticolinérgico de larga acción se elige de los ésteres de aminoalcoholes bicíclicos y tricíclicos de la fórmula (I), en donde

A representa un radical de la fórmula general (II)

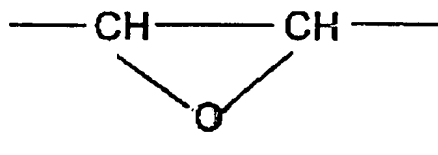
30

35



en la que

Q significa uno de los grupos de doble enlace  
 $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  o



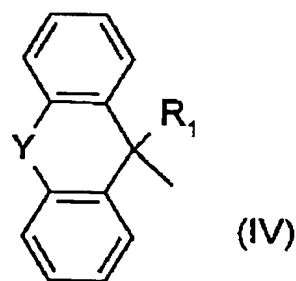
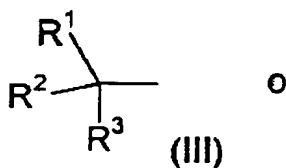
R significa metilo o etilo;

R' significa metilo,

y

a la carga positiva del átomo de N está enfrentado  
 un equivalente del anión X = bromuro,

Z representa uno de los grupos



en donde

Y significa un átomo de O;

R<sup>1</sup> significa hidrógeno, OH o hidroximetilo;

R<sup>2</sup> significa un radical tienilo, fenilo o ciclohexi-  
 lo;

R<sup>3</sup> significa hidrógeno, un radical tienilo o fenilo,

eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas.

5.- Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4, caracterizada porque el anticolinérgico  
5 de larga acción se elige de las sales del tiotropio.

6.- Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 5, caracterizada porque el anticolinérgico de larga acción es bromuro de tiotropio.

7.- Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el  $\beta$ -mimético de larga acción se elige del grupo Bambuterol, Bitolterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenalina, Ibuterol, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Salmeterol, Sulfonterol, Terbutalina, Tolubuterol, 4-hidroxi-7-[2-{[2-{[3-(2-fenileto-  
15 xi)propil]sulfonil}etil]amino}etil]-2(3H)-benzotiazolona, 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol,  
1-[3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol,  
20 1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol,  
1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol,  
1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-  
25 -butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol,  
1-[2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-{4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino}etanol,  
5-hidroxi-8-(1-hidroxi-2-isopropilaminobutil)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-ona, 1-(4-amino-3-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-terc-butilamino)etanol y 1-(4-etoxicarbonilamino-3-ciano-5-fluorofenil)-2-(terc-butilamino)etanol, eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas así como, eventualmente, de sus  
35 sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

8.- Composición farmacéutica según una de las reivindi-

- caciones 1 a 7, caracterizada porque el  $\beta$ -mimético de larga acción se elige del grupo de Formoterol, Salmeterol, 4-hidroxi-7-[2-{[2-{[3-(2--feniletoksi)propil]sulfonil}etil]amino}etil]-2(3H)-benzotiazolona,
- 5 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol,
- 1- [3-(4-metoxibencil-amino)-4-hidroxifenil]-2-[4-(1-bencimidazolil)-2-metil-2-butilamino]etanol,
- 1- [2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-N,N-dimetilaminofenil)-2-metil-2-propilamino]etanol,
- 10 1- [2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-metoxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol,
- 1- [2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-[3-(4-n-butiloxifenil)-2-metil-2-propilamino]etanol y
- 15 1- [2H-5-hidroxi-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-il]-2-{4-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il]-2-metil-2-butilamino}etanol,
- eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente
- 20 de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

9.- Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque el  $\beta$ -mimético de larga acción se elige de Formoterol y Salmeterol, eventualmente en

25 forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como eventualmente de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inócuas.

10.- Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque el anticolinérgico de

30 larga acción es bromuro de tiotropio y el  $\beta$ -mimético de larga acción es fumarato de Formoterol.

11.- Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque el anticolinérgico de

35 larga acción es bromuro de tiotropio y el  $\beta$ -mimético de larga acción es Salmeterol.

12.- Composición farmacéutica según una de las reivindi-

caciones 1 a 11, caracterizada porque es una composición farmacéutica aplicable por inhalación.

13.- Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque un anticolinérgico de larga acción y un  $\beta$ -  
5 -mimético de larga acción y, eventualmente, otros coadyuvantes y/o sustancias de soporte se mezclan y confeccionan según métodos en sí conocidos.

14.- Empleo de una composición según una de las reivin-  
10 dicaciones 1 a 13 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias.

15.- Empleo según la reivindicación 14, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de asma o COPD.

15

20

25

30

35

RESUMEN

La presente invención se refiere a nuevas composiciones  
5 de medicamentos a base de compuestos de larga acción anticolinérgica y  $\beta$ -miméticos de larga acción, a procedimientos para su preparación y a su empleo en la terapia de enfermedades de las vías respiratorias.

10

15

20

25

30

35

% de inhibición del espasmo

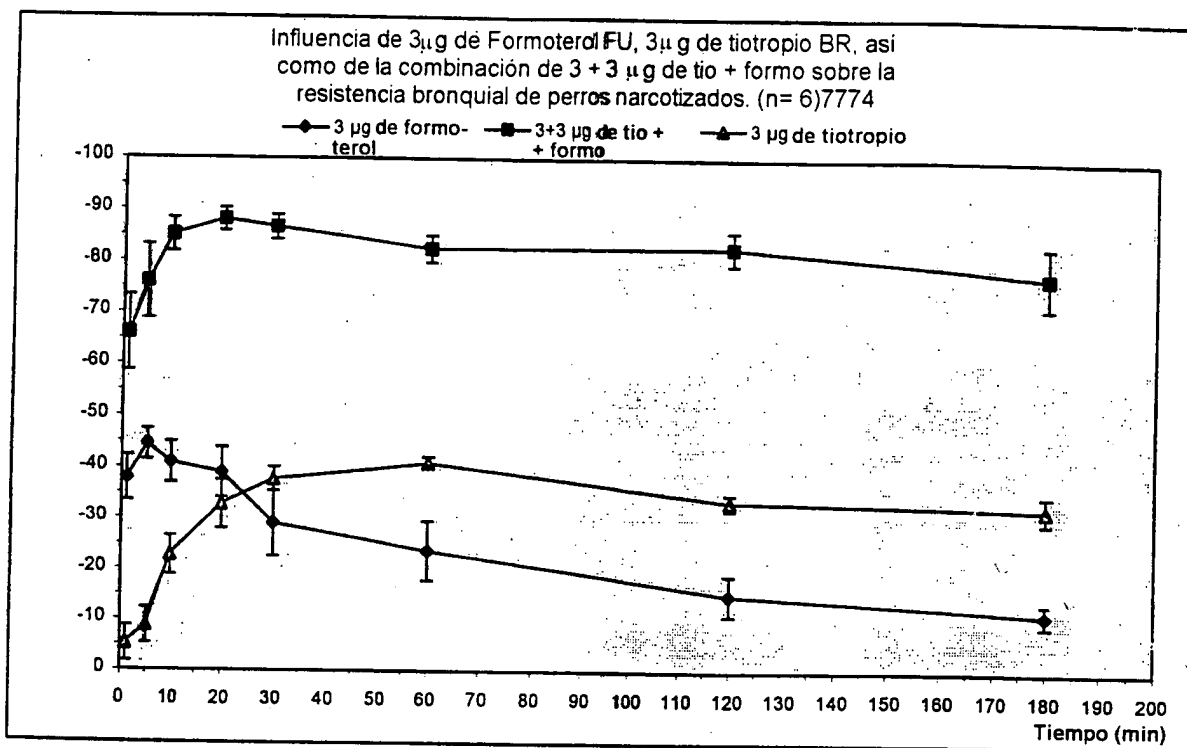


Fig. 1

% de inhibición del espasmo

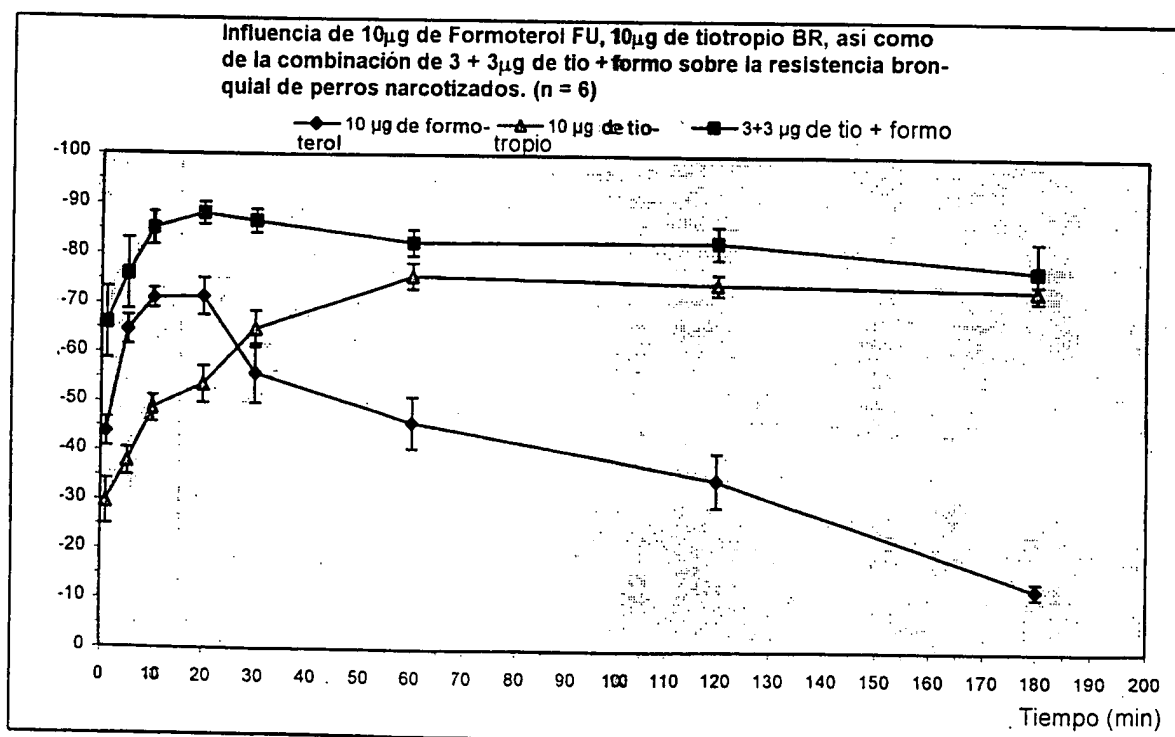


Fig. 2